Х. ПОЛ ПУТМАН

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Научный редактор перевода профессор П.Б. Зотов

30 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА «ГЭОТАР-Медиа»

Rational Psychopharmacology,
1st edition by H. Paul Putman III, M.D.

Х. ПОЛ ПУТМАН

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Научный редактор перевода
профессор П.Б. Зотов

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2024

УДК 616.89-085(035.3)
ББК 56.12-52.817.10я81
П90

03-УПС-2334

Автор:
Х. Пол Путман — доктор медицины (H. Paul Putman III, M.D.), почетный член Американской психиатрической ассоциации. Остин, Техас (США).

Научный редактор перевода:
Павел Борисович Зотов — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный редактор журнала «Суицидология».

Путман, Х. Пол

П90 Рациональная психофармакология : руководство для практикующих врачей / Х. Пол Путман ; науч. ред. пер. П. Б. Зотов. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 280 с. — DOI: 10.33029/9704-8035-9-NEF-2024-1-280.

ISBN 978-5-9704-8035-9 (рус.)
ISBN 978-1-6153-7313-0 (англ.)

В руководстве освещены вопросы психофармакологии, нередко представляющие определенные сложности для клиницистов. В качестве основной задачи специалисту предлагается структурировать систему рационального мышления, сформировать навыки системного сбора анамнеза и обследования больного с учетом не только психопатологических нарушений, требующих курации, но и всей имеющейся или возможной соматической патологии. Книга содержит важные сведения об основных классах и отдельных представителях психотропных средств, схемах их применения, взаимодействиях, предполагаемых нежелательных явлениях, а также действиях, необходимых для их профилактики и преодоления.

Издание предназначено врачам-психиатрам, психотерапевтам, неврологам, терапевтам, фармакологам, специалистам смежных специальностей. Может быть рекомендовано в качестве дополнительной литературы для врачей-ординаторов соответствующих специальностей.

УДК 616.89-085(035.3)
ББК 56.12-52.817.10я81

The translation of this publication from English to Russian has been undertaken by and is solely the responsibility of GEOTAR-Media Publishing Group.

The American Psychiatric Association played no role in the translation of this publication from English to Russian and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the publication. Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using the content of this publication. Because of continuous advances in the medical sciences, independent verification of diagnoses and treatment should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by APA, or any of its authors, editors or contributors in relation to this translation or for any injury that might be considered to have occurred from use of this publication.

Перевод данной публикации с английского языка на русский был осуществлен Издательской группой «ГЭОТАР-Медиа», которая несет за него полную ответственность. Американская психиатрическая ассоциация не играла никакой роли в переводе данной публикации с английского языка на русский и не несет ответственности за любые ошибки, пропуски и прочие возможные недостатки перевода. При оценке и использовании содержания данной публикации практикующие врачи и исследователи должны всегда полагаться на свой собственный опыт и знания. В связи с постоянным прогрессом в области медицинских наук следует проводить независимую проверку диагнозов и лечения. В полном соответствии с законом, АПА, ее авторы, редакторы или соавторы не несут никакой ответственности в связи с данным переводом или за любой ущерб, который может быть причинен в результате использования данной публикации.

ISBN 978-5-9704-8035-9 (рус.)
ISBN 978-1-6153-7313-0 (англ.)

© 2020 American Psychiatric Association Publishing
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений 8
Предисловие к изданию на русском языке 9
Предисловие к изданию на английском языке 10
Благодарности 13

1. Мыслим обстоятельно и методично 15
Алгоритмы и мемы 15
Формирование рассуждений и разработка научного метода 16
Препятствия для рационального мышления 19
Искусственный интеллект и человеческий разум 20
Penitus et Methodice, Omni Tempore 21
Итоги 23
Основные положения 23
Задания для самопроверки 23
Практические вопросы 24

2. Доказательная медицина в эпоху скудных и противоречивых доказательств (оценка данных) 26
Сложности с обоснованностью и достоверностью 26
Слухи в медицинской сфере 31
Дизайн исследования и анализ данных 31
Метаанализ 40
Итоги 49
Основные положения 50
Задания для самопроверки 51
Практические вопросы 52

3. Тщательная оценка 53
Основная жалоба 55
Анамнез перенесенных психиатрических заболеваний 60
Семейный психиатрический анамнез 62
Оценка психического статуса 63
Общий медицинский анамнез и обзор симптомов 74
Лабораторные и визуальные исследования 88
Итоги 89
Основные положения 90
Задания для самопроверки 90
Практические вопросы 91

4. Рациональное и методичное планирование лечения 92
Вероятности в лечении 94

Определение оптимальных доз лекарственных препаратов . . . 98
Персонализация и разговор о лечении с пациентом . . . 98
Итоги . . . 100
Основные положения . . . 101
Задания для самопроверки . . . 101
Практические вопросы . . . 102
5. Почему опасно учитывать только механизм действия при лечении психиатрических заболеваний или симптомов? . . . 103
Абдуктивное мышление . . . 103
Применение метода наблюдений . . . 104
За наблюдением следует теория . . . 105
Межнейронная синаптическая передача и рациональное мышление . . . 106
Итоги . . . 109
Основные положения . . . 109
Задания для самопроверки . . . 109
Практические вопросы . . . 110
6. Фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогеномика . . . 112
Фармакокинетика . . . 112
Фармакодинамика . . . 115
Фармакогеномика . . . 116
Итоги . . . 118
Основные положения . . . 119
Задания для самопроверки . . . 119
Практические вопросы . . . 120
7. Категории препаратов, используемых в клинической психофармакологии . . . 121
Препараты для лечения тревожных расстройств . . . 122
Препараты для лечения большого депрессивного расстройства . . . 131
Препараты для лечения психоза . . . 147
Препараты для стабилизации настроения . . . 157
Препараты для лечения когнитивных расстройств . . . 168
Препараты для лечения нарушений сна . . . 177
Препараты для лечения нарушений импульсного контроля . . . 183
Итоги . . . 186
Основные положения . . . 186
Задания для самопроверки . . . 187
Практические вопросы . . . 187
8. Добавки (*как они помогают и не помогают*) . . . 189
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) . . . 191
S-аденозил-L-метионин . . . 192
L-триптофан . . . 193
L-метилфолат . . . 194
Витамин B_{12} (цианокобаламин) . . . 196
Витамин D . . . 196
Омега-3 . . . 199
Другие растительные препараты . . . 201
Итоги . . . 203
Основные положения . . . 204
Задания для самопроверки . . . 204
Практические вопросы . . . 205

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

9. Важнейшие аспекты образа жизни, которые необходимо учитывать для успешного психофармакологического лечения . . . 206
Сон . . . 206
Физические упражнения . . . 210
Вес и питание . . . 211
Алкоголь . . . 214
Наркотики . . . 215
Кофеин и другие стимуляторы . . . 217
Никотин . . . 221
Итоги . . . 225
Основные положения . . . 226
Задания для самопроверки . . . 227
Практические вопросы . . . 228
10. Применение немедикаментозных соматических терапевтических методик в действующей практике . . . 229
Электросудорожная терапия . . . 229
Транскраниальная магнитная стимуляция . . . 232
Транскраниальная стимуляция постоянным током . . . 234
Глубокая стимуляция мозга . . . 235
Стимуляция блуждающего нерва . . . 236
Итоги . . . 237
Основные положения . . . 237
Задания для самопроверки . . . 238
Практические вопросы . . . 239
11. Нежелательные явления . . . 240
Общая оценка нежелательных явлений . . . 240
Серотониновый синдром . . . 241
Поздняя дискинезия . . . 243
Злокачественный нейролептический синдром . . . 245
Суицидальность . . . 246
Итоги . . . 249
Основные положения . . . 250
Задания для самопроверки . . . 251
Практические вопросы . . . 252
12. Рациональный и методичный контроль лечения . . . 253
Обзор симптомов . . . 255
Обзор медикаментозного курса . . . 257
Обсуждение образа жизни . . . 257
Общий медицинский анамнез . . . 258
Лабораторные и диагностические исследования . . . 260
Оценка прогресса . . . 260
Направления к другим специалистам . . . 262
Второе мнение . . . 262
Повторная оценка и контроль . . . 264
Итоги . . . 265
Основные положения . . . 265
Задания для самопроверки . . . 265
Практические вопросы . . . 266
Ответы . . . 267
Предметный указатель . . . 277

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

℘ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АВП — антипсихотик второго поколения
АПП — антипсихотик первого поколения
ИМАО — ингибитор моноаминоксидазы
ИМТ — индекс массы тела
ИОЗСН — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ПАВ — поверхностно-активное вещество
ПД — поздняя дискинезия
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности
СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция
ТТГ — тиреотропный гормон
ТЦА — трициклический антидепрессант
ЦНС — центральная нервная система
ЭПС — экстрапирамидальный синдром
ЭСТ — электросудорожная терапия
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
ITT (intention to treat) — назначенное вмешательство
LOCF (last observation carried forward) — учет сведений о выбывших больных
MSE (mental status examinat) — обследование психического состояния
NNH (number needed to harm) — индекс потенциального вреда
NNT (number needed to treat) — число больных, которых необходимо лечить

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Дорогие друзья!

Если вы обратили свое внимание на предисловие к этой книге, то, скорее всего, уже успели познакомиться с некоторыми ее главами и решили соотнести свое мнение о прочитанном с другим мнением. Уверен, что наши мысли будут созвучны. Прежде всего, тема — сложная, требующая больших и всесторонних знаний о предмете воздействия — широком спектре психических заболеваний и, главное, средствах их лечения. Не менее значимы вопросы глубины погружения в тонкости биохимических процессов, лабораторных показателей и характера представления материала.

Автор настоящего руководства, будучи ученым-теоретиком и практикующим врачом, смог найти и не преодолеть невидимую грань между необходимым и достаточным по глубине объемом знаний, важным для клинициста, и желанием самого читателя следить за мыслью, являясь, по сути, вовлеченным в процесс обсуждения, с интересом обогащаясь знаниями в столь сложной дисциплине. Предложенный стиль дискуссии, выделение основных положений, небольшие тестовые вопросы и краткие наглядные примеры из клинической практики, безусловно, способствуют этому.

Для отечественных специалистов могут представлять интерес достаточная обзорность предлагаемых тем, история и динамика развития психофармакологических методов помощи при отдельных заболеваниях и состояниях, тем более что в некоторых случаях они отличаются от принятых в нашей стране, как и неиспользуемые или запрещенные к применению препараты.

Искренне надеюсь, что представленное руководство ответит на многие вопросы, обогатит теоретическими знаниями и подходами, позволит заинтересованному читателю продолжить самостоятельно совершенствовать свой клинический опыт.

Директор Института клинической медицины
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор *П.Б. Зотов*

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Разделу психофармакологии посвящено очень много книг, однако в большинстве из них упор делается на фундаментальные научные знания по теме и описание доступных в настоящее время лекарственных средств с краткими обоснованиями показаний к их применению, выбора дозировки и описаниями возникающих побочных эффектов. Другие издания предназначены для более широкой аудитории: они помогают оценить пользу прикладной науки психофармакологии, в то время как эта книга представляет собой нечто совсем другое.

Здесь, уважаемые читатели, я не хотел бы ограничиваться рассказом о существующих препаратах и их описанием, моя цель — научить вас очень ценным практическим навыкам: алгоритму мышления для тщательной и методичной оценки состояния пациента во время работы с научной информацией (как фундаментально-научного, так и клинически-прикладного характера), а также изучению, разработке и дальнейшему мониторингу наиболее эффективных клинических рекомендаций для пациентов. И это будут не своеобразные уроки обследования пациентов для непосвященных, а, скорее, попытка помочь вам определить слабые места в своей практике и исправить недочеты там, где дело касается психофармакологии. Эти умения наряду с регулярным анализом научной литературы помогут вам ориентироваться в постоянно появляющихся новинках на рынке лекарственных препаратов в течение всего вашего карьерного пути: таким образом, каждый пациент получит максимальную пользу от лечения, а вы десятилетиями будете наслаждаться своими профессиональными достижениями.

«Постойте-ка, — предвосхищаю я протест, — я могу отличить хорошее исследование от плохого и проанализировать данные. Без этого меня бы не взяли в медицинский институт — я бы не смог там учиться, не поступил бы в резидентуру и не прошел бы интернатуру». Вне всякого сомнения, это правда. Однако уверен, что вы, как и я, замечали: люди часто забывают применять свои умения в повседневной практике, идут на пово-

https://t.me/medicina_free

ду у слухов, верят неподтвержденным сведениям и, конечно же, рекламе, не склонны досконально разбираться в дизайне исследования или статистическом анализе, читают нерецензированные статьи, а иногда даже ленятся хорошенько расспросить пациента о его состоянии.

Прикладная клиническая психофармакология — это лучший инструмент для осуществления постоянной, тщательной и исчерпывающей оценки собственной базы знаний и состояния пациента. В рамках этой дисциплины при разработке и корректировке схем лечения мы сознательно используем принципы абдукции и байесовской вероятности до тех пор, пока полученным результатом не будут довольны как врач, так и пациент. В своей книге я попытался подробно разобрать необходимые методы, надеясь, что это поможет усовершенствовать вашу клиническую практику. Надежный и прочный союз врача с пациентом — это огромное преимущество, для достижения которого практикующие врачи применяют самые лучшие инструменты и возможности: время, терпение, безопасность, индивидуальный подход и доброе отношение плюс рациональные этапы, которым здесь уделяется особое внимание.

Так что, если вы все же решили избрать этот путь, пожалуйста, прочитайте всю книгу целиком, даже если какие-то вещи покажутся вам элементарными. **Первая глава** начинается с описания различных методов, при помощи которых люди старались структурировать систему рационального мышления: в результате вырисовываются самые полезные для применения в медицинской сфере способы. Во **второй главе** мы разберемся в природе и источниках информации и перечислим лучшие инструменты для фундаментального и клинического научного поиска. В **третьей главе** мы подробно обсудим, что необходимо выяснить у пациента, а также разберем, как это сделать. После прочтения **четвертой главы** станет ясно, как знания из предыдущих глав помогут врачам оптимальным образом спланировать сеансы лечения с пациентами.

В пятой главе рассказывается о том, как ошибки в обучении и мышлении разной степени серьезности могут повлиять на выбор лекарственных средств. В **шестой главе** мы пройдемся по основам фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогеномики, прежде чем приступить к масштабному обзору распространенных психотропных препаратов в **седьмой главе** и наиболее часто применяемых добавок в **восьмой**. Основные составляющие образа жизни пациента, необходимые для достижения благоприятного ответа на лекарственную терапию, перечислены в **девятой главе**. Несмотря на то что здесь мы говорим в основном о фармакотерапии, в **десятой главе** вы найдете современные схемы лечения соматических заболеваний, также доступные для пациентов. **Одиннадцатая глава** содержит важные сведения о профилактике и оценке нежелательных явлений,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

а также действиях, которые необходимо предпринять в случае их появления. Наконец, в последней, **двенадцатой главе** сосредоточена информация об эффективных методах непрерывной оценки состояния пациентов и схемах лечения, а также о том, как разработать и оптимальным образом внести в план лечения любые необходимые изменения.

В конце каждой главы есть вопросы для самопроверки, а также темы для самостоятельного изучения или обсуждения на совещаниях специалистов/семинарах по разбору специализированных научных публикаций. Также представлены списки дополнительной литературы. Для оценки информационных ресурсов в каждой главе я рекомендую вам использовать описания статистических методов из второй главы. Помните, здесь важны как тщательность, так и методичность; чтение по диагонали не относится ни к тому ни к другому, а является причиной неудач многих потенциальных клиницистов. Следование установившемуся порядку — первый шаг к успеху. Если вы внимательно проработаете каждую главу, то — я очень надеюсь на это — будете вознаграждены не просто появлением нескольких новых идей, а твердым намерением вернуться к зарекомендовавшим себя наилучшим образом чужим методикам, которые вы могли ранее забыть, обесценить или прекратить использовать, попав в водоворот собственной напряженной и беспокойной клинической практики. Таким образом, мы сможем не только «не навредить», но и даже чем-то помочь.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

БЛАГОДАРНОСТИ

Я посвящаю эту книгу, которая является делом всей моей жизни, любимой жене Мэг Мерифилд Путман. Она не только вдохновляла и поддерживала меня в профессиональных начинаниях и моей повседневной практике, но своей любовью, мудростью, советами и терпением сделала нашу семейную жизнь такой счастливой

Своей карьерой врача-психиатра я обязан многим великодушным преподавателям и коллегам, которые мотивировали и взрастили меня как специалиста; я также благодарен тем, кто вдохновил меня на написание этой книги. Мистер Джо Вуд (Joe Wood), мой учитель в старших классах общеобразовательной школы, и профессор Шелтон Уильямс (Shelton Williams), доктор философии в Колледже Остин, — эти люди сильнее всего повлияли на меня в плане развития рационального мышления. Я также выражаю большую признательность профессору Генри Горману (Henry Gorman), доктору философии, который позволил мне прослушать свой январский семестровый курс по психофармакологии, хотя на тот момент я был всего лишь второкурсником, за ним последовал курс «Физиологические основы поведения». Во время моего обучения в резидентуре Медицинского университета Южной Каролины Томас Стил (Thomas Steele), доктор медицины, подчеркнул, как важно опасаться использования в клинической практике «хронического однообразного лечения», а Альберто Б. Сантос-мл. (Alberto B. Santos Jr.), Джеймс К. Балленджер (James C. Ballenger), Раймонд Ф. Антон (Raymond F. Anton) и Чарльз Келлнер (Charles Kellner) — все имеют степень доктора медицины, взяли меня под свое крыло и впоследствии дали все только самое лучшее. Также я хочу сказать спасибо Брюсу Лидьярду (Bruce Lydiard), доктору философии и доктору медицины, который был настолько любезен, что относился к скромному врачу-стажеру как к другу и коллеге. В начале моей карьеры мне повезло пообщаться со многими в Американской психиатрической

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ассоциации, но особенно мне помогли мудрость, знания и наставничество Кэролайн Б. Рабинович (Carolyn B. Rabinowitz), доктора медицины.

Я хочу поблагодарить своих первых учителей и будущих коллег-психиатров: Альберта Синглтона (Albert Singleton), доктора медицины; Ахмеда Зейн-Элдина (Ahmed Zein-Eldin), доктора медицины и доктора философии; Уильяма Бондуранта III (William Bondurant III), доктора медицины, стипендиата Колледжа Остин. Мои коллеги в Остине Джеймс Крейслер (James Kreisle), доктор медицины, Симона Скумпиа (Simone Scumpia), доктор медицины, и Рекс Виер (Rex Wier), доктор медицины, поддержали идею предложить эту книгу Американской психиатрической ассоциации. Особенную благодарность хочу выразить Джону Макдаффи (John McDuffie), издателю, Лауре Робертс (Laura Roberts), доктору медицины, магистру искусств, главному редактору, и Эрике Паркер (Erika Parker), рецензенту издательства Американской психиатрической ассоциации, за то, что она поверила в этот проект и утвердила его. Спасибо Грегу Кани (Greg Kuny), ответственному редактору, Дженнифер Гилбрет (Jennifer Gilbreath), старшему редактору, Сьюзан Вестрейт (Susan Westrate), менеджеру по производству, и Зои Бойд (Zoe Boyd), ассистенту по маркетингу, — сотрудникам издательства Американской психиатрической ассоциации — за то, что сопровождали меня на протяжении всего издательского процесса. Ваша помощь и предложения неоценимы.

Однако больше всего я обязан своей семье, особенно моей жене Мэг: благодаря ее любви и поддержке я смог посвятить этому проекту целый год. Спасибо моим сыновьям-программистам Хьюстону и Алексу за ценные советы о будущем электронных научных изданий и моим дочерям Бонни и Шарлотте за их любовь и вдохновение. Наконец, я хочу поблагодарить своих пациентов, которые на протяжении всех моих 35 лет практики в области психиатрии позволяют принимать участие в их судьбе в критические моменты, я очень признателен им за исполнение моей мечты стать практикующим врачом.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

МЫСЛИМ ОБСТОЯТЕЛЬНО И МЕТОДИЧНО

Мы стремимся к тому, чтобы в своей повседневной деятельности практикующий врач использовал отлаженный алгоритм — инструмент для принятия решений, опирающийся на твердую почву исследований, касающихся исходов болезней, знаний фармакологии и медицины, а также исчерпывающей оценки состояния пациента. Эта глава дополняет вводные комментарии, но ее основная цель — расширить ваше представление о том, как врачи осваиваются в современном информационно перенасыщенном мире и используют это обстоятельство себе на пользу.

АЛГОРИТМЫ И МЕМЫ

В современной жизни мы все чаще обращаемся к *алгоритмам* — набору правил или процессов, которым нужно следовать при подсчетах или решении задач. Они лежат в основе компьютерных программ и приложений («аппов»), которыми мы пользуемся ежедневно, хотя в действительности они представляют собой не что иное, как уравнения и пошаговые инструкции — испокон веков человечество достигало своих целей именно так. Процесс вашего профессионального роста до самого высококлассного психофармаколога заключается в создании и усвоении собственного алгоритма, то есть набора наиболее полезных инструкций, которым нужно следовать постоянно, шаг за шагом, чтобы оказывать пациенту самую качественную и эффективную помощь.

С алгоритмами связана концепция *мемов* — поведенческих систем, передающихся от человека к человеку не генетически, а посредством повторения. Этот термин более 40 лет назад придумал Ричард Докинз (1976). В наш век интернета и социальных сетей понятие «мем» стало «вирусным»

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

и сейчас обозначает скорее не идеи, а группу информационных единиц, созданных при условии взаимного понимания друг друга (Шифман, 2013). В этой главе под *мемами* мы будем подразумевать их оригинальное значение и применение в контексте эволюционной биологии. Наша цель — описать изменения алгоритмов, которые можно встроить в свою практику и пронести дальше в качестве мема для подражания и распространения в профессиональной среде масштабной и постоянно совершенствующейся психофармакологической практики.

ФОРМИРОВАНИЕ РАССУЖДЕНИЙ И РАЗРАБОТКА НАУЧНОГО МЕТОДА

Взаимодействуя со множеством данных, мы стремимся переформатировать их в знания. Обладание всей информацией мира не означает абсолютного знания, точно так же как владение всеми знаниями мира не гарантирует мудрость. Преобразование информационных ресурсов в знания, за которым следует их разумное использование, — вот настоящий источник мудрости. У нас, практикующих врачей, самым полезным инструментом для получения знаний из имеющихся данных можно назвать современный научный метод.

Философы древности изучали процесс рационального мышления, желая развить разум, чтобы при помощи человеческого познания суметь лучше понять этот мир. Платон считал, что все знания можно получить посредством *чистого разума*. Веками ученые прислушивались к подходу Аристотеля, который объединил наблюдение и измерение в *индуктивном рассуждении*, осознав, что рациональное мышление должно подкрепляться информацией из реального мира. Наблюдение осуществляется посредством индуктивного умозаключения, а разум из полученных данных пытается сформулировать вывод. Например, каждый лысый мужчина может оказаться стариком. Таким образом, следуя индуктивной логике, мы можем предположить, что все облысевшие мужчины находятся в преклонном возрасте, — продолжив наблюдение или проверив эту гипотезу, мы поймем, что она неверна. Это пример *ошибки выбора*, которая решается при помощи *частотных методов* (обсудим позже).

Результаты трудов Аристотеля были пронесены сквозь века, а его работа была продолжена мусульманскими учеными, например Ибн аль-Хайсамом, сформулировавшим первый современный научный метод на основе наблюдения, гипотезы и эксперимента, Аль-Бируни, допустившим возможность предвзятости и сделавшим акцент на воспроизводимости результатов, и Исхаком бин Али ал-Рухави, первым применившим

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

рецензирование. Такие прогрессивные мысли подхватили европейские ученые Роджер и Фрэнсис Бэкон, также применявшие индуктивное умозаключение в ранних западных вариациях научного метода. Рене Декарт запомнился тем, что вернул платоновскую дедуктивную логику в западный метод, который затем, возможно, пополнился методом испытания наблюдением (Shuttleworth, 2009b). В дедуктивном умозаключении наблюдение предсказывается при помощи гипотезы, что справедливо только в том случае, если гипотеза верна. Например, мы предположили, что все А — это Б; если это верно, тогда утверждение «С = А» будет означать, что «С = Б». Дедуктивные прогнозы могут быть логичными, однако ложными, если неверна гипотетическая основа (Брэдфорд, 2017).

С появлением различных форм и направлений дедуктивного и индуктивного умозаключения развивался и совершенствовался научный метод, а багаж знаний увеличивался. Коперник своими фактическими измерениями и математическими расчетами старался уйти от эгоцентрического принципа нашей космологии и направить внимание к гелиоцентрической Солнечной системе. Хорошо известна легенда о том, как Галилео сбрасывал свои сферы с Пизанской башни, чтобы доказать торжество эксперимента над теорией, — однако заслуга ученого также состоит в стандартизации измерений, фиксируемых в ходе эксперимента. Франческо Реди положил конец многовековым спорам о самозарождении, впервые введя практику контролируемых экспериментов. Исаак Ньютон сумел преобразовать синтез индуктивного и дедуктивного умозаключений в привычный нам научный метод (Shuttleworth, 2009b). Опыты Луи Пастера позволили людям лучше узнать мир микроорганизмов, а постулаты Роберта Коха способствовали распространению знаний о передаче инфекционных заболеваний.

Физиология как наука развивалась под чутким руководством ученых-рационалистов, например Уильяма Гарвея (1628/1995), впервые рассказавшего о том, как кровь циркулирует по организму. Он писал: «При изучении и преподавании анатомии я ни в коем случае не уповаю на аксиомы философов — только на вскрытие и ткани, сотканные самой природой». Также можно упомянуть Роберта Гука (1667), который знаменит не только описанием клетки, но и своими блестящими экспериментами на основе гипотезы Галена: он показал, насколько поток воздуха сквозь легкие важен для сохранения жизни посредством представления о системе кровообращения.

И все же к XX в. философы науки вроде Карла Поппера осознали, что науку все еще нельзя объявлять непогрешимой: некоторые дисциплины прекрасно развивались без использования научного метода, а те, что обращались к нему, в конце концов пришли к совершенно ошибочным

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

выводам. Он по-новому определил *научные направления* как те, чьи гипотезы можно проверить при помощи предположений и опровержений или «фальсификаций» (доказательств ложности). Психологию и социальные науки к ним не относили до появления эмпирических методов (Shuttleworth, 2009a). Томас Кун (1962) доходчиво объяснил, как смены парадигмы описывают научные революции: как упорно научные сообщества держатся за свои текущие убеждения (сильные приоритеты в байесовской логике, см. главу 4) и какое бесчисленное множество данных необходимо предоставить, чтобы их переубедить. Пол Фейерабенд заметил, что не все научные дисциплины подчиняются одним и тем же правилам. Если очень сложно осуществить контроль всех переменных, необходимых для прозрачной проверки гипотезы, в индуктивном рассуждении следует опираться в основном на баланс — по примеру Коперника, Галилео, Чарльза Дарвина и Альберта Эйнштейна, чьи гипотезы годами дожидались полной проверки (Shuttleworth, 2009a).

В области психофармакологии мы должны оставаться рациональными и следовать тому же научному методу, что позволил открыть бозон Хиггса и структуру атома. И пока мы ждем, когда же в нашу отрасль придут более совершенные эмпирические методы и наберется достаточно данных для подтверждения или опровержения текущих парадигм, — пациенты ждут помощи. Мы обязаны предоставлять им только ту информацию, которую в состоянии проверить, и не должны опираться на «высокоиндуктивные» догадки, проверка и подтверждение которых могут занять не одно десятилетие.

В 4-й главе я рассуждаю о том, что мы опираемся на *теорию вероятностей*, которая в XVII в. зародилась благодаря Блезу Паскалю и Пьеру Ферма, развивалась под влиянием Якоба Бернулли и Пьера-Симона Лапласа (чьи имена у вас, возможно, ассоциируются с другими областями научного прогресса), сильно выиграла от серьезных доработок Томаса Байеса и Рональда А. Фишера и продолжает совершенствоваться. Фишер больше всего сделал для разгрома нулевой гипотезы при помощи *P*-значений и улучшения частотного подхода, согласно которому любой отклоняющийся результат, вероятнее всего, в итоге будет включать категорию все больших и больших наборов данных. К сожалению, не каждое знание достигается сужением истины до жесткого лимита значимости с целью опровергнуть нулевую гипотезу: тогда следовало бы проверить слишком много гипотез, а наши ресурсы, особенно в случае возможного наличия множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), небезграничны (см. главу 2). Рационально обосновать применение степени значимости при составлении схем лечения на основе абдуктивного логического заключения можно с помощью априорной вероятности Бай-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

еса (глава 4). *Абдуктивное рассуждение*, которое мы обсудим в 5-й главе, это тот инструмент, который мы часто используем при постановке диагноза и составлении планов лечения: создаем теории на основе непроверенных или неполных сведений, например экспериментальных данных и РКИ, и формулируем временные гипотезы, которые затем подвергаются проверке.

ПРЕПЯТСТВИЯ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОГО МЫШЛЕНИЯ

Мы также должны учитывать, что наше восприятие информации могут исказить невольные предубеждения, которые неосознанно заставят отвергнуть данные, необходимые для нашего багажа знаний. Это может случиться и с нашими пациентами. Haidt (2012) рассказывал, как человек, находясь во власти эмоциональной реакции, например морального толка, будет выдергивать из общей массы именно те данные, которыми можно ее подкрепить, вместо того чтобы критически оценивать информацию и продолжить поиск фактов для формирования альтернативных точек зрения. В этом случае разум используется для поддержки эмоций, а не формирования самого объективного вывода. Более того, Шульц (2010) исследовал, каким образом социальная общность защищает отдельных членов группы от противоречивых данных, усиливая поддержку наших собственных идей и уводя фокус внимания от внутренних и внешних противоречий.

Подобные факторы влияния питают когнитивную предвзятость восприятия, которой в клинических исследованиях мы стремимся избежать — например, намеренно скрывая от самих себя исходные данные образцов в ходе экспериментов. Мы стремимся обосновывать рекомендации по лечению *результатами* контролируемых клинических исследований, а не гипотезами, благодаря которым они появились, — об этом я расскажу в 5-й главе. Если мы хотим минимизировать влияние эмоциональных искажающих факторов во время оценки информации, первое, что необходимо сделать, — просто иметь их в виду. Досконально изучите литературу, инициируйте обсуждения в кругу людей, с которыми вы не сходитесь в клинических вопросах — не для того, чтобы автоматически перенять их точку зрения (ведь они тоже могут оказаться неправы), а с целью получить как можно больше данных и постараться не применять к ним оценочные суждения (не преувеличивая ценность отдельных сведений из-за применяемого научного метода или грамотного дизайна исследования).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

И хотя нам, возможно, кажется, будто по мере обучения медицинским наукам врач накапливает все больше знаний и с каждым разом становится мудрее, данные говорят об обратном. По мере поглощения и сопоставления биомедицинской информации наряду с более соответствующими действительности концепциями рождаются и ошибочные суждения (Badenhorst et al., 2015). Далее, если разобраться в том, как мы усваиваем научную информацию, можно обнаружить дополнительные возможные преграды на пути к успешному познанию. Казалось бы, изучив новую научную теорию, мы могли бы просто вытеснить первоначальную устаревшую, а может, даже ложную — однако происходит совсем не то: обновленные данные попадают к старым, из-за чего мозгу приходится годами подавлять первоначальные сведения, чтобы воспринять новые. Можно посчитать, сколько времени для этого потребуется (Foisy et al., 2015; Shtulman and Valcarcel, 2012). Даже самые передовые идеи должны преодолеть множество неосознанных, а может, и осознаваемых барьеров на пути к усвоению и применению наиболее полезных знаний.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РАЗУМ

Маловероятно, что в обозримом будущем врача-психофармаколога можно будет полностью заменить искусственным интеллектом, хотя уже сейчас мы можем использовать в работе инструменты на основе машинного обучения и искусственного интеллекта. Благодаря применению «больших данных» возможен переход на неожиданный уровень познаний и получение невиданной скорости реакции. Сначала мы просто заглядываем в интернет, просматривая исследования и сверяясь с дозировками — а затем уже виртуально моделируем лекарственное взаимодействие, заполняем электронные истории болезни и даже консультируем по e-mail — так алгоритмы, созданные другими, уже берут на себя часть нашей рабочей нагрузки. Мы должны убедиться, что наш собственный вклад в современный рабочий процесс столь же уверенный и надежный.

На самом деле сейчас мы ничем не отличаемся от врачей прошлого, которые искали фармакологические данные в тяжеловесных справочниках вроде «*Описания и сравнения лекарственных препаратов*» (Facts and Comparisons, 2016), оставляли заметки, вели рукописные журналы рецептов и собирали распечатки любимых статей в самых настоящих шкафах. Принцип нисколько не поменялся; обновилось только оборудование. То же самое происходило и в 1950-х с изобретением копировальной техники, и в 1970-х с появлением автоответчика. Все, что мы делали и к чему

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

стремились, не изменилось, а современные технологии только облегчили рабочие процессы и позволили пользователям быстрее принимать решения.

Президент Северо-восточного университета Джозеф Э. Аун, доктор философии, исследовал, как можно модифицировать высшее образование, чтобы выпускники оставались востребованными и после того, когда искусственный интеллект сможет выполнять большинство задач, ранее требовавших участия людей. По его мнению, хоть в современном мире человеку уже недостаточно только диплома о высшем образовании, чтобы обеспечить себе рабочее место в будущем: значимым преимуществом в новых условиях может остаться то, *как именно* мы думаем. Он предлагает делать упор не только на нашу предприимчивость и культурную гибкость, но также на *системное мышление* и способность к созданию взаимосвязанных цепочек (Aoun, 2017). Аун допускает, что искусственный интеллект хорошо справляется с анализом комплексных задач, но все еще не способен понять, как находчиво и с пользой применить полученные результаты исходя из принципов критического мышления. Несмотря на то что иногда искусственный интеллект может владеть *конвергентным мышлением* (определение единственного лучшего ответа), *дивергентный* образ мысли (генерирование различных реакций в свободном потоке идей) — навык, который доступен исключительно человеческому мозгу. Пока только мы можем научиться понимать и использовать контекст, в котором собираются данные и формулируются решения, что позволяет эффективнее применять качественно обработанные концепции и информацию.

PENITUS ET METHODICE, OMNI TEMPORE[1]

Предлагаю, находясь на пороге будущего с искусственным интеллектом, алгоритмами и мемами, захватить с собой и концепцию данного *изречения*: фразы, отражающей идеалы конкретного человека или сообщества. Вообразите свиток, на котором выведены латинские строки *penitus et methodice, omni tempore* (тщательно, методично, все время). Вспоминайте этот девиз каждый раз, когда занимаетесь практической психофармакотерапией.

Слова «*тщательно*» и «*методично*» часто встречаются на страницах этой книги, но важнейшей задачей является возведение их применения до уровня привычки. Лучшая клиническая практика состоит из *повторе-*

[1] «Тщательно и методично, все время» (лат.) (*Примеч. пер.*).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ний повторения всех известных проверенных действий, от и до, постоянно. В атмосфере клинического совершенства, которого мы добиваемся, нет места полумерам — никаких «шестых чувств», никаких легких путей и «всего разочек». Во 2-й главе я расскажу, почему в науке никогда не получится добиться определенности — но можно приблизиться к ней, досконально следуя научному методу. В рекомендациях, которые мы даем пациентам, многое зависит от вероятности. Нашему делу свойственны неопределенность и вероятность, поэтому нельзя допускать, чтобы они еще больше просачивались в работу в виде неполных оценок, поверхностного чтения профессиональной литературы, неосознанной предвзятости и отсутствия плана. Наша цель — помочь пациентам, сделав все правильно как в первый, так и в последующие разы.

Не лишним будет изучить успешный опыт первоклассных специалистов из других областей. В недавнем интервью знаменитый архитектор Фрэнк Гери беседовал с Диной Энг о том, насколько важно всегда оставаться лучшим в своем деле. К каждому своему проекту, даже самому мелкому, он подходит одинаково, как к самому важному в своей карьере. Он старается не полагаться на напрасные ожидания и упорно продолжает поиски, не идя на поводу у первой идеи, пришедшей ему в голову (Eng, 2018). Он тщателен и методичен.

Чтобы научиться этому, нужно составить свой собственный список «успешного опыта» и оттачивать его, как делают рабочие группы по улучшению качества услуг в больницах: вы должны пообещать себе, что будете придерживаться своих записей, *программируя* себя на исполнение этого алгоритма и, таким образом, демонстрируя мем — систему поведения, которой можно следовать. Подберите себе инструменты: проверенные источники информации (свою базу знаний), подходящую обстановку для обследования и мониторинга пациента (время, место, безопасность) и должные ресурсы для планирования лечения (доверительная атмосфера, терапевтический союз, клиническая оценка). В терапевтический альянс пациенты привносят свое доверие к врачу, информацию о себе и согласие соблюдать взаимно одобренную схему лечения. А врачи вкладывают в союз не только свое время, деловую репутацию и практический смысл, но и свои инструменты: веру в пациентов и их альянс, базу знаний, безопасность, время, место и клиническую оценку, направляемую критическим мышлением.

Клятвенно пообещав самому себе применять эти инструменты *тщательно*, *методично* и *непрерывно*, вы очертите границы и создадите структуру своего алгоритма, а также направите поток медицинской информации в полезное русло: рациональную психофармакологию. В следующих главах мы углубимся в детали.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ИТОГИ

Лучший алгоритм клинической практики в психофармакологии — составить определенный набор обдуманных шагов, каждый из которых прорабатывать до конца, все время: таким образом может сформироваться профессиональный мем, повышающий качество практики в целом. Современный научный метод — наш лучший инструмент для конвертирования информации в мудрость при помощи комбинации индуктивного, дедуктивного и абдуктивного мышления: наблюдения, разработка гипотезы и эксперимент рождают новое наблюдение, перезапускающее весь процесс. Теория вероятностей по-прежнему используется в практике психофармаколога.

Практикующие врачи всегда должны быть начеку, чтобы не пропустить неосознанные предубеждения, как эмоциональные, так и когнитивные, которые ограничивают доступ к информации и рациональному мышлению. Технологии взяли на себя много традиционных медицинских задач — но способность творчески и с пользой применить знания находится за пределами мыслимых возможностей искусственного интеллекта и все еще является преимуществом дивергентного мышления. Рациональные психофармакологи, у которых тщательность и методичность вошли в привычку, сознательно выделяют лучший опыт и встраивают его в свой алгоритм: базу знаний, место и время для безопасного и исчерпывающего обследования, создание терапевтического союза и клиническую оценку, направляемую критическим мышлением.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Следуйте принципам современного научного подхода для достижения наилучшего клинического результата.
- Всегда тщательно и методично оценивайте научную информацию и следуйте тому же принципу при лечении пациента.
- При осуществлении любой оценки не забывайте о возможных неосознанных когнитивных и эмоциональных предубеждениях.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Идея Бога — это пример...
   а) мема;
   б) алгоритма;
   в) ничего из перечисленного;
   г) и того и другого.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. *Терапевтический союз* включает (отметьте все подходящие варианты):
   а) медицинского работника, принимающего окончательные решения о лечении пациента;
   б) пациента, принимающего окончательные решения о своем лечении;
   в) соглашение о совместной работе, когда пациент и медицинский работник вместе работают над улучшением здоровья пациента;
   г) мультидисциплинарную команду специалистов, руководящую лечением пациента.
3. *Алгоритм* — это:
   а) набор правил, помогающий искусственному интеллекту учиться самостоятельно;
   б) перечень шагов, необходимых для решения задачи или достижения цели;
   в) небольшое действие, решающее текущую проблему в информатике или математике;
   г) все варианты из перечисленных.
4. При *абдуктивном мышлении*:
   а) выводы делают на основе единственного наблюдения;
   б) для прогнозирования наблюдений строят гипотезу;
   в) формулируют теорию, используя частичную информацию, составляют гипотезу, а затем проверяют ее;
   г) считают, что любые знания можно получить посредством чистого разума.
5. Неосознанные предубеждения, искажающие рациональное восприятие информации, могут быть:
   а) эмоциональными реакциями, связанными с моральными нормами;
   б) групповой динамикой, ограничивающей восприятие информации, противоречащей принятой внутри группы;
   в) когнитивной предвзятостью восприятия;
   г) любым из перечисленных вариантов.
6. *Дивергентное мышление* включает:
   а) генерирование множества реакций в свободном потоке идей;
   б) поиск единственного лучшего решения;
   в) роль человека, который защищает позицию в контексте чужих идей;
   г) определение решения, о котором никто другой не подумал.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Подумайте, какой вклад клинический психофармаколог может внести в поддержание высочайших клинических и научных стандартов медицинского обслуживания. Как непоследовательное или неподкре-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

пленное знаниями лечение может повлиять на качество медицинских услуг, предоставляемых другими медицинскими специалистами?
2. Как изменится роль практикующего врача в эпоху электронных баз данных, больших данных, машинного обучения и исскусственного интеллекта, все чаще использующихся в медицине? Как можно улучшить качество оказания медицинской помощи больным и сделать так, чтобы медицинский персонал тоже был удолетворен своей работой?
3. Приведите примеры эмоциональных, социальных и когнитивных предубеждений, влияющих на наше восприятие информации. Какими инструментами можно воспользоваться, чтобы свести к минимуму их воздействие на клиническую практику?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ЭПОХУ СКУДНЫХ И ПРОТИВОРЕЧИВЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ (ОЦЕНКА ДАННЫХ)

СЛОЖНОСТИ С ОБОСНОВАННОСТЬЮ И ДОСТОВЕРНОСТЬЮ

В последнее время в области здравоохранения особое внимание стали уделять доказательной медицинской практике. Тогда чем же мы занимались раньше — гадали на кофейной гуще? Разумеется, в вопросах лечения мы всегда опирались на то, что считали доказательствами. Это наводит на размышления о природе используемых данных и информации. С самого начала профессионального пути нас учат остерегаться «несистематических» доказательств и добывать сведения только из рандомизированных двойных слепых контролированных исследований. И хотя мы, вероятно, на каком-то этапе своего обучения обращались к основным статистическим первоисточникам, недавно появилась возможность удостовериться, что большинство статистических анализов, опубликованных в рецензируемых журналах, далеки от идеала (Ercan et al., 2015).

В последние пару десятков лет научные и медицинские журналы часто сообщали о проблемах в дизайне исследований и статистических анализах (Hebert et al., 2002; Nieuwenhuis et al., 2011; Strasak et al., 2007a). Из-за чрезмерной зависимости от упрощенных методов статистического анализа, знакомых еще со школьной скамьи, выводы часто получались ошибочными, а дизайн исследований в то же время усложнился, из-за чего простые

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

методы перестали работать. Также не забывайте, что рецензенты могут посчитать ваши статистические расчеты недостаточно детализированными, чтобы должным образом оценить представленные материалы (Strasak et al., 2007b).

Особенно печально все эти события отразились на науках о поведении, где, как оказалось, сильно страдала воспроизводимость результатов [проект «Открытая наука», 2015 (Open Science Collaboration, 2015)]. В качестве ответа многие медицинские и научные журналы проанализировали свои собственные опубликованные статьи, проведя честную самопроверку и наняв для оценки неудовлетворительных результатов сторонних статистиков, чтобы те разобрались в анализах предложенных статей. Некоторые издания в помощь потенциальным авторам и рецензентам разработали новые стандарты и чек-листы, чтобы снизить риск ошибочных выводов. Также издатели старались повысить качество информации, вынесенной в тезисы научных статей (Hays et al., 2016). Несмотря на то что мы как практикующие врачи изучали дизайны исследований, в оценке как фундаментальных, так и клинических научных данных кроется много подводных камней, поэтому пора бы начать лучше ориентироваться в широко используемых, а при необходимости и в более специфических, методах анализа данных, с которыми нам, вероятно, придется иметь дело (Horton and Switzer, 2005). Информация, которую мы используем для того, чтобы оказать пациенту помощь, получена исключительно из исследований исходов лечения, поэтому верное толкование этих сведений — самый первый шаг к качественному и эффективному лечению наших пациентов.

Поскольку мы наблюдаем, как многие исследования, опубликованные в рецензируемых журналах, грешат некорректными дизайнами или анализами, давайте для начала представим, что некоторые из недочетов на самом деле преднамеренны. Мы довольно часто обращаемся к описаниям клинических случаев одного, двух или даже трех пациентов, в которых определяются потенциальные проблемы или предлагаются возможные решения, требующие дальнейшего изучения. Впоследствии ученый может самостоятельно разработать дизайн и провести ограниченное открытое исследование сформулированной проблемы с умеренным или малым бюджетом. В результате он, опять же при корректной оценке, получит новые данные и решит, разумно ли запрашивать финансирование из сторонних источников с целью проведения дорогостоящих РКИ, которые, если надежды оправдаются, станут первым шагом в поиске ответов на вопросы из тех описаний клинических случаев. Само собой, читатель не должен забывать, что описания случаев и открытые исследования — это самое начало долгого пути сбора информации, а ни в коем случае не его итог.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В успешном исследовании грамотный дизайн сочетается с надлежащей методологией и оценкой. Это значит, что дизайн должен соотноситься с выбранным типом статистического анализа, а методы — подходить для сбора информации, которую планируется изучить. Есть несколько распространенных ошибок, допускаемых при разработке дизайна исследования: неверное количество испытуемых, которое не подходит под выбранный метод статистического анализа; избыточное число переменных, превосходящее возможности элементарной статистики; и, наконец, что обусловлено стоимостью РКИ, недостаточно длительный период наблюдения. О вспомогательных терапевтических мероприятиях будет говорить лишь приписка мелким шрифтом в разделе «Методы» — они хотя и обусловлены гуманными соображениями, могут разбавить результаты внесением неопределенности. Например, при оценке основных транквилизаторов или стабилизаторов настроения (нормотимиков), предназначенных для лечения острой мании, часто встречается так называемое безрецептурное применение бензодиазепинов, однако при итоговом анализе эффективности их применение не учитывается. Выбор плацебо, с активной субстанцией в незначительных количествах или без нее, относительно доз изучаемого средства и препарата сравнения могут не отражать реальное положение дел при их применении — следовательно, это может исказить результаты. Задумайтесь, какие дозы используются в клиническом исследовании — фиксированные или варьирующие? При каких условиях они могут меняться? Измеряется ли уровень лекарственного средства в сыворотке? Соответствуют ли дозы и сывороточные уровни тем, что используются в клинической практике? Опубликованы и стандартизированы ли шкалы клинической оценки, используемые в исследовании, и отражают ли они измерения, определенные с их помощью, реальную картину и ее понимание? Учитываются ли в анализе пациенты, которые выбыли из исследования раньше времени?

Следующая проблема — определение конечной точки, подлежащей измерению (Yu et al., 2015). Что мы измеряем в качестве исхода лечения: причину, корреляцию или не относящееся к делу и, возможно, незначительное событие, а затем на основе этих сведений делаем неверные выводы и некорректно определяем клиническую пользу? В знаменитом Клиническом исследовании антипсихотических средств для изучения результативности вмешательств, проведенном силами Национального института психического здоровья (Lieberman et al., 2005), в качестве основной конечной точки эффективности рассматривали прекращение лечения по любым причинам, а уже потом в ход шли клинические шкалы — цель испытания заключалась в сравнении относительной ценности традиционных и атипичных антипсихотических препаратов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В слепую зону печатного научного слова — во всех областях — попадают исследования, в которых не получилось показать статистически значимый результат (Turner et al., 2008), и статьи, повторяющие уже изданные работы, независимо от того, удалось воспроизвести тот же уровень статистической значимости или нет. Недавно сообщалось, что авторы, скорее всего, даже не оформят исследование или не предложат его для публикации, пока не опровергнут нулевую гипотезу (отсутствие разницы между сравниваемыми вариантами), продемонстрировав положительный эффект или исход и поддержав альтернативную гипотезу (Franco et al., 2014). Это предубеждение, кажется, не так часто сопровождает конференции и стендовые доклады, однако заметно препятствует публикации важных сведений, хотя сегодня журналы и другие базы данных активно интересуются такими исследованиями. Кроме того, в настоящее время значительная часть разработок в нашей области находится под охраной патента, поэтому сложно определить, существуют ли исследования с разочаровывающими или невыгодными результатам, или их на самом деле никто не проводил. Прямые сравнительные исследования проводятся крайне редко, ведь никому не хочется потерять свою долю рынка — поэтому чаще всего самые интересные и важные вопросы так и остаются незаданными.

В то же время весьма радует, что предпринимаются попытки решить некоторые из этих проблем, включая создание реестра исследований «Кокрейн» и петицию AllTrials. «Кокрейн» дает доступ к текущим обзорам РКИ, опубликованным в своей онлайн-библиотеке (www.cochranelibrary.com), и предоставляет Кокрейновскую базу данных систематических обзоров (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), Кокрейновское руководство по обзорам точности диагностических тестов (*Cochrane Handbook for Diagnostic Test Accuracy Reviews*, обзоры для потребителей и Кокрейновское руководство по систематическим обзорам вмешательств (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*). В США Инициатива, призывающая регистрировать новое клиническое исследование еще до набора испытуемых (в дополнение ко всем ранее проведенным исследованиям) с обязательной публикацией результатов в течение года после завершения работы, появилась в 1997 г. — когда Конгресс принял закон о создании реестра баз данных (Национальные институты здоровья, 2018). В результате в 2000 появился сайт ClinicalTrials.gov, изначально предназначенный для регистрации только тех исследований, которые финансируются исключительно силами Национальных институтов здоровья.

В 2005 г. Международный комитет редакторов медицинских журналов положил начало предварительной регистрации клинических испытаний до публикации, а в 2017-м обновил рекомендации по регистрации и публикации (Международный комитет редакторов медицинских журналов, 2018).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения ввела обязательную регистрацию для всех клинических исследований и очертила минимальный объем данных, который необходимо собрать в ходе работы [обновлено в 2017-м (Всемирная организация здравоохранения, 2019)]. Затем, в 2007-м, Всемирная организация здравоохранения создала свой собственный реестр — Платформу для регистрации клинических исследований — с возможностью одновременной регистрации на нескольких международных площадках, в том числе ClinicalTrials.gov. В тот же год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) обновило требования к отчетности, включив в них больше типов исследований и конкретную информацию, которую необходимо размещать на сайте ClinicalTrials.gov.

В 2008 г. Всемирная медицинская ассоциация в качестве необходимого требования ввела обязательную предварительную регистрацию проспективных исследований, а в 2013 г. дополнила условия: теперь исследования необходимо вносить в реестр еще до набора участников (Всемирная медицинская ассоциация, 2018). В этом же году Европейское медицинское агентство обновило Европейскую базу данных клинических исследований, собрав обзор клинических результатов зарегистрированных испытаний, размещенных в Европейском реестре клинических исследований, который согласуется с ClinicalTrials.gov (Национальные институты здоровья, 2018). Необходимо сделать так, чтобы после публикации по регистрационному номеру исследования можно было найти как тезисы, так и полные версии статей.

Все это затевалось ради того, чтобы данные, полученные в ходе зарегистрированных исследований, впоследствии были обязательно опубликованы и все желающие могли с ними ознакомиться. С тех пор обе Платформы для регистрации клинических исследований, как американская, так и международная, уточнили правила: теперь данные из зарегистрированных исследований необходимо опубликовать в течение 12–36 мес после завершения испытания. Их цель предельно ясна: публикуются результаты абсолютно всех исследований, даже если их сначала провели, а потом уже зарегистрировали. Сегодня предпринимаются попытки включить в это движение и менее крупные базы данных, чтобы мы могли формулировать научные выводы на основе всей доступной информации, сокращая таким образом число ошибок I типа (их обсудим позже).

Предоставлена информация, согласно которой данные 64,1% исследований, зарегистрированных на ClinicalTrials.gov университетскими медицинскими центрами, спустя 24 мес после завершения все еще не были опубликованы (Chen et al., 2016). Исправить положение старается кампания AllTrials, появившаяся в 2013 г., — она распространяет петицию

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

с призывом «все завершенные и продолжающиеся клинические — в реестр, все методы и обзор результатов — к публикации» (AllTrials, 2019). К настоящему времени ее подписало уже более 93 000 частных лиц, компаний и организаций. Последние требования, принятые американскими и европейскими организациями, Всемирной организацией здравоохранения и издателями, а также международные инициативы вроде AllTrials дарят надежду на рост числа регистраций и публикаций в ближайшие десятилетия.

СЛУХИ В МЕДИЦИНСКОЙ СФЕРЕ

И все же предлагаю не взваливать всю вину на исследователей — давайте посмотрим, как без должной бдительности можно усугубить проблему достоверности доказательств, даже если врач главным образом занят пациентами, а не наукой. У каждого из нас есть коллеги, которые склонны к преувеличениям, неверно запоминают информацию или, что самое печальное, намеренно сообщают недостоверные сведения об исследованиях на обходах или во время клинических разборов. Иногда люди распространяют дезинформацию из самых лучших побуждений — просто невнимательно проверив те сведения, которые несут в массы. Например, практикующий врач делится с коллегами описанием клинического случая или рассказывает об открытом исследовании, умалчивая о том, что все это пока не подтверждено контролируемыми исследованиями с грамотным дизайном и анализом. Схемы лечения, которые помогли в одном случае, часто пытаются применить и для решения многих других проблем. Мы привыкли говорить, что определенное лекарственное средство «используется» для решения конкретной клинической задачи, хотя точнее — и это важно — было бы выразиться, что препарат «изучается». Часто это заканчивается тем, что остальные врачи, надеясь на лучшее, выбирают методику лечения, не оценив информацию конкретно в рамках своей ситуации. Едва ли это соответствует профессиональным идеалам, но мы все знаем, что такое случается сплошь и рядом. Слухи в клинической практике не только подрывают веру в медицину, но и могут навредить пациентам.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ ДАННЫХ

Мы остаемся с крохами «как бы точной» информации, на основе которой должны давать пациентам рекомендации по лечению. Чтобы из всех доступных сведений вычленить самые надежные, врач должен иметь представление о дизайне исследования и анализе данных. Важно, чтобы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

оба этих составляющих исследователь подбирал совместно, так как методы анализа данных обязаны соотноситься со структурой исследования. Упор на регистрацию исследования до набора испытуемых также говорит в пользу выбора аналитического метода до получения результатов — так можно избежать соблазна статистически «подогнать» данные под некоторую возможную значимость (Lancee et al., 2017). Чтобы понимать, насколько валидна та или иная информация, нужно ориентироваться в современных аналитических методах, включая I–IV фазы исследования, проспективный и ретроспективный анализы, метаанализ, анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства (intention to treat — ITT), отношение рисков или относительный риск, отношения шансов, доверительный интервал, *p*-значение, абсолютное снижение риска, число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat — NNT), и индекс потенциального вреда (number needed to harm — NNH).

Исследования, которые проводятся с целью одобрения FDA для получения регистрационного удостоверения, разделены на I–IV фазы. После проверки эффективности и безопасности на животных моделях начинается I фаза: изучаемый препарат, который обычно обозначают лишь номером исследования, получают «здоровые добровольцы» без каких-либо диагностированных заболеваний; они дают согласие на прием средства на период от нескольких дней до недель, чтобы ученые могли определить «максимально переносимую дозу». Если в ходе разнообразных медицинских осмотров и лабораторных испытаний не было обнаружено токсическое воздействие, переходят к следующей, II фазе. На этом этапе РКИ тестируемый препарат назначается добровольцам с тем заболеванием, для лечения которого он разрабатывался, — параллельно проводятся дальнейшие проверки безопасности. Если потенциальное лекарство оказывается достаточно эффективным и безопасным, наступает время III фазы, которая опять же состоит из тестов на эффективность и безопасность, однако теперь эти показатели сравнивают с такими же показателями стандартной лекарственной терапии. Испытания III фазы — это масштабные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с участием многочисленных научно-исследовательских центров. Чтобы FDA разрешило вывести новое лекарственное средство на рынок, обычно требуется как минимум два испытания III фазы, доказывающие эффективность и безопасность предполагаемого лечения. IV фаза исследований проводится уже после одобрения FDA и может быть сосредоточена на долгосрочных испытаниях безопасности и эффективности или изучении применения данного препарата в отдельных группах, например у беременных женщин (Suvarna, 2010).

В последние несколько десятилетий очень многие критикуют сложившуюся практику, согласно которой к исследованиям лекарственных

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

препаратов привлекают преимущественно мужчин (изначально из-за опасений по поводу тератогенности), и весьма сомнительно, что впоследствии результаты можно будет точно экстраполировать на женскую популяцию. Поэтому в 1993 г. Национальные институты здоровья выпускают руководство, согласно которому во все III фазы испытаний необходимо включать женщин и представителей меньшинств — последний пересмотр вышел в 2017 г. (Национальные институты здоровья, 2017). Европейская ассоциация научных редакторов, осознав, что гендерная идентичность также может влиять на исходы, особенно в области психиатрии, разработала Руководство по проведению клинических исследований согласно принципам гендерного равенства (*Sex and Gender Equity in Research Guidelines*) (Heidari et al., 2016; Lancet Psychiatry, 2016).

Ученые обязаны еще до набора и тестирования участников определить, как они будут собирать и анализировать данные, поэтому решающее значение отводится дизайну исследования. В обиход вошли несколько моделей, например ITT, которая позволяет заранее определить, какие данные испытуемых будут подвергнуты итоговому статистическому анализу. В ITT каждый пациент, дошедший до рандомизации, будет участвовать в анализе независимо от приверженности лечению или любых других факторов, которые могут помешать ему дойти до конца исследования. Если пациент прошел первичный скрининг, его результаты обязательно будут проанализированы, даже если в процессе какие-то данные потеряются. К плюсам ITT можно отнести сохранение заявленного масштаба исследования, ведь число пациентов в каждой группе во время анализа не изменится. ITT также учитывает насущные проблемы вроде неидеальной приверженности к лечению, нарушений протокола и отклонений. Однако есть вероятность, что прямых сравнительных испытаний может никогда не случиться, потому что в противном случае данные сразу выбывшего участника будут сравниваться с данными тех, кто дошел до конца исследования, — в этом и заключается недостаток ITT (Gupta, 2011).

Чаще всего для оценки результатов ITT-исследований применяется метод анализа данных с учетом сведений о выбывших больных (last observation carried forward — LOCF). *Итоговый* сбор данных от участника, который может стать таковым сразу же после рандомизации или в любой другой момент исследования, оценивается как сбор данных пациента, завершившего исследование. Тем не менее использование LOCF может исказить оценку эффективности лечения и тестирования нулевой гипотезы, если никакого эффекта от лечения не предполагается (Liu and Gould, 2002). Аналогичная техника, анализ данных с учетом исходных сведений о больных, помогает изучить итоговый результат посредством *исходной* информации об участнике, собранной до начала лечения, — хоть и вели-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ка вероятность, что это выльется в ошибку II типа. Цель другого подхода, модифицированного учета исходных сведений о больных, — свести к минимуму искажения (смещения), вызванные убылью участников по неклиническим причинам. LOCF используется либо для преждевременно выбывших по неклиническим причинам участников, либо для тех, кто дошел до конца, а учет исходных сведений о больных — только для испытуемых, которые не смогли полностью завершить исследование из-за обстоятельств, связанных с лечением. Кроме того, существует учет исходных сведений о больных, учитывающий нежелательные явления: этот метод еще более чувствителен к причинам преждевременного завершения испытания из-за неблагоприятных событий (Liu-Seifert et al., 2010).

Если в ITT-анализе у группы лечения и контрольной группы отсутствуют одни и те же данные, ошибка возникнет в определении эффекта; смещение (ошибка) может произойти в любом направлении из-за более неравномерного распределения «потерянных» данных (Lane, 2008). По мнению Lachin (2016), если пробелы в информации действительно случайны, а проанализированные данные распределены так же, как и отсутствующие, смещения можно избежать. И все же человек, оценивающий данные, никогда не сможет узнать об этом заранее, поэтому логичнее допустить, что использование LOCF всегда сопряжено со смещением. Несмотря на то что альтернативы LOCF для ITT существуют с 2010 г. (Little et al., 2012; Национальный совет по научным исследованиям, 2010), этот метод до сих пор можно найти во многих статьях, публикуемых в рецензируемых журналах (Lachin, 2016). В попытках свести к минимуму искажение оценок было предложено много других решений, например способы извлечения данных рандомизированных пациентов из анализа (Fergusson et al., 2002; Hollis and Campbell 1999; White et al., 2012). Уже практически никто не сомневается, что использование LOCF только добавит в исследование ошибок, поэтому многие авторы отказались от этого метода, FDA также не рекомендует к нему обращаться. В конечном счете лучшее средство борьбы с ошибками в ITT-исследованиях — тщательно и как можно дольше наблюдать за всеми испытуемыми, чтобы заполучить как можно больше данных, особенно если необходимо обратиться к LOCF или учету исходных сведений о больных.

Ретроспективный анализ — это дизайн исследования, при котором набор испытуемых происходит после клинического события: например участниками становятся те, кто подходит под критерии включения, либо проводится анализ медицинских карт, отобранных случайным образом. Часто такой дизайн выбирают, если есть возможность поработать с крупной базой данных, хотя им можно воспользоваться и при наличии более скудного материала. Отчетами о таких исследованиях богаты скан-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

динавские страны со своими обширными национальными базами данных и до недавнего времени относительно однородным населением. Тем не менее и этот подход не лишен недостатка — ошибки выборки. При отборе, скажем, 100 медицинских карт из 5000, казалось бы, случайным образом все еще остается вероятность того, что в итоге мы «выловим» абсолютно все имеющиеся среди 5000 случаи хороших (или плохих) исходов — например, 20 штук — и тогда мы получим уровень заболеваемости 20%, а не реальный 0,4%. Мы не сможем определить, равномерно ли распределено изучаемое событие. С этой же ошибкой есть вероятность столкнуться при отборе пациентов с неудовлетворительными результатами лечения, работая с *ретроспективными реестрами*. Конечно, мы можем подсчитать тех, кто откликнулся на запрос, — но как мы вычислим людей, с которыми все в порядке, но они просто не сообщили нам об этом? Пациенты с проблемами более мотивированы участвовать в отборе по сравнению с теми, кто выздоровел и живет дальше своей жизнью.

Приведем пример из клинической практики: мы совершали ту же ошибку, полагая, что маниакальные эпизоды провоцируются жизненным стрессом — ведь пациенты со вспышками мании, попадавшие в наше поле зрения, часто сообщали о сложных ситуациях, которые предшествовали эпизоду. Спустя несколько лет тщательного наблюдения стало ясно, что подавляющее большинство пациентов с биполярным аффективным расстройством в стабильном состоянии на самом деле находились дома, где прекрасно справлялись со стрессом: у них не было нужды мчаться в больницу, чтобы пообщаться с нами. Теперь мы выяснили, что реакцию на стресс, которая по сути является показателем стабильности настроения, нельзя считать единственной или неоспоримой причиной маниакального эпизода. Наша литература изобилует ретроспективными исследованиями, о них также любят рассказывать журналисты, поэтому не теряйте бдительности и объясняйте это своим пациентам.

Альтернативный *проспективный* метод считается более достоверным, так как мы отбираем пациентов до интересующего нас события, будь то тестирование нового лекарственного средства или рождение ребенка в период его применения. Таким образом, мы получаем возможность «в прямом эфире» наблюдать, что на самом деле происходит с каждым испытуемым. Не говоря о том, что такой метод применяется в исследованиях с грамотным дизайном, благодаря ему существуют проспективные реестры — это еще одна форма сбора данных, которая часто используется для получения точной информации об эффектах во время беременности, включая реакцию плода на болезнь или лечение.

Если в проспективном реестре нам нужно оценить одну переменную, например, безопасность плода у будущей матери, принимающей флуок-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

сетин во время беременности, для достоверного статистического анализа нам обычно требуется примерно 750 проспективных случаев. Чем выше число переменных, тем больше случаев необходимо проанализировать. Реестры пациентов — прекрасная вещь, однако данные собираются медленно и не всегда поступают в фиксированные интервалы. Кроме того, не каждое исследование учитывается в реестре — какой-нибудь ученый находит проблему, начинает исследование, при этом регулярная отчетность не требуется, поэтому собрать информацию при желании может оказаться не так просто. Как бы то ни было, данных много не бывает.

Эти две методики можно использовать с большей или меньшей пользой: так, например, в зависимости от выбранного метода меняется оценка тератогенного эффекта лития. В первом случае влияние лития на плод оценивали при помощи Реестра литиевых младенцев (Register of Lithium Babies), изначально появившегося в Скандинавии, к ведению которого потом присоединились другие страны, включая США. Важная деталь: хоть данные и были оформлены в виде реестра, собирались они ретроспективно — врачей попросили подобрать данные младенцев, которые подвергались внутриутробному воздействию лития. Затем частоту любых аномалий, найденных у малышей, сравнили с ожидаемой заболеваемостью в общей популяции. В конце 1970-х сообщили о результате, согласно которому у младенцев, хотя бы однажды подвергавшихся воздействию лития в первый триместр беременности, с 3% вероятностью развивалась аномалия Эбштейна, нарушение оттока из правого желудочка — это значение отражает 400-кратное повышение относительного риска по сравнению с общепопуляционным уровнем (Schou et al., 1973; Weinstein and Goldfield, 1975). Лишь спустя почти 20 лет данные из контролируемых исследований и проспективных реестров показали куда более низкие значения относительного риска появления этой аномалии, варьирующие от 1,2 до 7,7, что намного меньше 400, — это послужило иллюстрацией погрешностей, которые могут привнести ретроспективные отчеты (Cohen et al., 1994). В недавнем исследовании с ретроспективным обзором случаев эту оценку воспроизвели со скорректированным относительным риском, равным 2,6, но в этот раз речь шла об обзоре *всех* беременностей в течение 10 лет, завершившихся рождением живых младенцев, ведение которых оплачивалось по программе «Медикейд» (Patorno et al., 2017). Здесь не прибегали к случайному отбору, при котором значения изучаемой переменной, как правило, завышаются. Смена методологии исследования снизила относительный риск в 400 до скорректированного относительного риска, чье значение не превышало 3, — это отличный пример того, насколько важно врачу критично оценивать журнальные статьи, чтобы оказывать пациентам самые качественные медицинские услуги.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В этих исследованиях прибегали к измерению отношения рисков, или, другими словами, относительного риска: соотношения доли пациентов, которые пришли к неблагоприятному исходу, подвергшись изучаемому риску, и доли больных с тем же неблагоприятным исходом, однако без воздействия указанного фактора риска. Абсолютный риск, относительный риск, шансы, отношения шансов — в литературе исходы воздействия и лечения могут оценивать с использованием всем этих показателей, так что важно понимать, чем они отличаются (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Риск и шансы

Абсолютный риск	Число событий в группе, разделенное на количество людей, входящих в нее
Относительный риск или отношение рисков	Число неблагоприятных исходов в результате воздействия, разделенное на число таких же исходов без воздействия
Шансы	Число субъектов, переживших событие, разделенное на количество субъектов, не сталкивавшихся с событием
Отношение шансов	Шансы *x* в присутствии *y*, разделенные на шансы *x* в отсутствие *y*

Риск — это количество пациентов, переживших событие, разделенное на общее число больных. *Шансы* — число пациентов, перенесших событие, разделенное на количество пациентов, не сталкивавшихся с событием. Таким образом, *отношение шансов* — это шансы одной группы в сравнении с шансами другой в виде соотношения. Отношения шансов часто упоминаются вкупе с доверительным интервалом, который пытается соотнести маленькую выборку с общей популяцией, и *P*-значениями, которые нужны для оценки степени статистической значимости. Вместе эти три показателя, если не противоречат друг другу, обычно позволяют лучше оценить достоверность результатов исследования.

Хотя отношение шансов нередко используется для оценки риска воздействия неблагоприятного фактора, например курения или употребления алкоголя, его также применяют для относительного сравнения состояния после лечения и при его отсутствии: то есть шансы дойти до определенного исхода в результате лечения сравнивают с шансами получения того же исхода, но без лечебных мероприятий. В качестве числителя берутся шансы результатов лечения, а знаменателя — шансы на результат в группе плацебо, или контрольной (см. табл. 2.1): если исходы экспериментальной (интервенционной) и плацебо- (или контрольной) групп идентичны, то отношение шансов = 1. Если результаты группы лечения превосходят результаты контрольной группы, то отношение шансов >1, а в обратном случае отношение шансов <1.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Отношение шансов проще всего интерпретировать при сравнении всего двух факторов: например, в каком случае пациент чувствует себя лучше — с вмешательством или без, при потенциально опасном воздействии или его отсутствии. Когда вводятся дополнительные факторы или переменные, например пол или возраст, получить более точное отношение шансов можно при помощи логистического регрессионного анализа. В небольших выборках относительный риск и отношения шансов могут оказаться одинаковыми, однако с ростом выборки более достоверным становится значение отношения шансов, особенно из-за возможности применить логистическую регрессию (Frick et al., 2011).

Доверительный интервал нужен для оценки точности и величины эффекта отношения шансов. Чем шире доверительный интервал, тем менее он надежен. В принципе, доверительный интервал указывает на возможность того, что отношение шансов попадет в определенный диапазон на общепопуляционном уровне, даже если показатели были получены для маленькой выборки. Как правило, используют 95% доверительный интервал, хотя можно найти и 90%, и 99%. В исследовании 2017 г. о рисках воздействия лития на плод, которое мы уже обсуждали (Patorno et al., 2017), авторы сообщали об относительном риске 2,6 при 95% доверительном интервале 1,00–7,06: это означает, что с 95% вероятностью относительный риск в общей популяции попадет в диапазон 1,00–7,06. Доверительный интервал не позволяет оценить статистическую значимость, только точность и масштаб.

Статистическая значимость описывается *P*-значением: чтобы во всем этом разобраться, нужно поговорить о нулевой гипотезе (в уравнениях обозначается как H_0) и ошибках I и II типа в статистике. Нулевая гипотеза (то есть «сведенная к нулю») гласит, что между двумя экспериментальными группами нет никакой статистической разницы. Нулевую гипотезу либо удается опровергнуть (отклонить), либо нет. В первом случае для объяснения статистически значимой разницы между экспериментальными группами выдвигают альтернативную гипотезу (H_a). Опровергнуть нулевую гипотезу не удается, когда доверительный интервал не включает *разность*, то есть доверительный интервал = 1. Неспособность отклонить нулевую гипотезу означает, что для этого не хватило данных, что могло произойти по разным причинам: не тот размер выборки, недочеты дизайна и ошибки в процессе сбора информации — не говоря уже о том, что две группы могут *на самом деле* не демонстрировать отличий. Если нулевая гипотеза была отвергнута некорректно (заявленная разница не соответствует действительности), возникает ошибка I типа. Об ошибке II типа говорят, когда не удалось выявить реально существующую разницу.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

P-значение позволяет нам увидеть, насколько успешно наши данные поддерживают нулевую гипотезу. Низкое *P*-значение очень способствует опровержению нулевой гипотезы, то есть указывает на существенную разницу в результатах. Высокое значение менее применимо для отклонения упомянутой гипотезы и с большей вероятностью говорит о том, что разницы между двумя группами нет. Здесь крайне важно осознать одну вещь: не существует такого абсолютного значения *P*, позволяющего окончательно опровергнуть нулевую гипотезу, и наоборот. У многих исследователей стало обычным делом выставлять $P < 0{,}05$ в качестве доказательства статистической значимости, но это означает лишь то, что они неправильно понимают смысл этой величины. *P*-значение отражает масштаб, в пределах которого статистическая значимость возрастает или снижается, но этот показатель нельзя считать окончательным (Sterne and Davey Smith, 2001). Поэтому многие современные авторы рекомендуют сообщать фактическую величину *P* или хотя бы с тремя знаками после запятой вместо планки в 95% (или <0,05) (Habibzadeh, 2013). В действительности при $P < 0{,}05$ доля ошибок, или ложных отклонений, все еще остается достаточно высокой и значительно снижается при большем уменьшении *P*, например $P < 0{,}001$ (Colquhoun, 2014). Поэтому, если статья заслуживает внимания, в значении *P* имеется достаточное число знаков после запятой. Чтобы было понятнее: $P < 0{,}01$ не позволяет определить фактическую долю ошибок, однако дает понять, что в аналогичных исследованиях число ошибок I типа будет таким же или выше 1% случаев из-за погрешности выборки.

Тем не менее статистическая значимость не позволяет полностью описать величину или клинический эффект, которые мы хотим оценить, чтобы внедрить эту информацию в работу с пациентами, — иначе говоря, нельзя сказать точно, с какой вероятностью те же результаты мы получим у своих пациентов. Эти наши ожидания можно измерить при помощи NNT, если известны временной период лечения и соответствующий доверительный интервал (Flechner and Tseng, 2011). NNT — это количество больных, которых необходимо пролечить новым методом, чтобы число пациентов с улучшением на единицу превышало значение, полученное при использовании стандартного метода лечения. Для вычисления этого показателя берется обратное значение снижения абсолютного риска, которое представляет собой разницу в частоте исходов между контрольной и экспериментальной группами (табл. 2.2) (Laupacis et al., 1988). Чем ниже NNT, тем устойчивее эффект, но при оценке величины следует учитывать контекст. Необходимо, чтобы в группах сравнения были одинаковый исходный уровень риска, стадия болезни, время, отведенное на лечение, и результаты сравнения нескольких исходов, которые могут возникнуть в результате лечения (McAlister, 2008). Однако при корректной стандартизации читатель, взгля-

https://t.me/medicina_free

нув на NNT, сможет составить беглое представление о том, насколько больше пользы приносит новый метод лечения пациентам в масштабах группы.

Таблица 2.2. Измерения величин

Снижение абсолютного риска	Абсолютный риск контрольной группы минус абсолютный риск группы лечения
NNT	1 делить на снижение абсолютного риска
NNH	1 делить на атрибутивный риск

В связке с NNT идет показатель NNH, который позволяет определить число вмешательств, достаточных для возникновения риска, необходимого для одного дополнительного неблагоприятного исхода. Он может пригодиться при оценке безопасности лекарственной терапии, но опять же только при надлежащем применении. NNH — это величина, обратная атрибутивному риску (заболеваемость тех, кто получил вмешательство, минус заболеваемость людей без вмешательства). Чем выше NNH, тем безопаснее вмешательство. Согласно недавнему обзору литературы, такую статистику часто используют неверно, что вводит читателей в заблуждение; текущий характер применения NNH уступает пострегистрационному наблюдению и ведению конкретных случаев (Safer and Zito, 2013).

МЕТААНАЛИЗ

А теперь мы выруливаем на скользкую дорожку метаанализа. В традиционном исследовании сравнивают отдельные исходы одной группы пациентов с исходами другой группы, надеясь добиться статистической значимости. Однако в метаанализе статистические методы применяются к совокупности завершенных исследований. Наименьшая единица информации в стандартном исследовании — это один пациент. В метаанализе минимальным набором данных может стать обзор результатов целого исследования. Его цель состоит в том, чтобы убедиться, что искомый лечебный эффект, заявленный в анализируемых исследованиях, действительно присутствует, или продемонстрировать обратное. И если когда-то быстрее всего ознакомиться с последними новостями науки можно было, лишь зарывшись в резюме обзоров литературы, публикуемых в рецензируемых журналах, сейчас эту возможность дает метаанализ, предоставляющий емкую оценку в статистической форме. За последние 50 лет его применение возросло экспоненциально (Haidich, 2010), и в конце концов авторы стали обращаться к нему даже чаще, чем к традиционным рандомизированным исследованиям (Patsopoulos et al., 2005).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Тем не менее ему, как и любому аналитическому методу, свойственны различные недостатки, которые могут привести к ошибкам и исказить результаты метаанализа (Naylor, 1997). Все сделанные выводы, разумеется, зависят от качества анализируемых исследований. Точность метаанализа может быть скомпрометирована множеством факторов, например: игнорированием некоторых исследований, которые можно было бы включить в анализ; большой разницей в масштабах анализируемых работ (часто предпочтение отдается более крупным исследованиям); выбором в пользу обобщенных, а не индивидуальных данных пациента; методами измерения исходов, варьирующими в разных исследованиях; попытками измерить малый размер эффекта или редкие/случайные эффекты; недостаточно сбалансированное количество пациентов и контрольных групп, а также изучение различных целевых популяций. Анализ полной, актуальной информации о пациенте, представляющий собой *интегрированный,* или *суммарный, анализ данных* предпочтительнее анализа сводных данных в рамках метаанализа (Curran and Hussong, 2009).

Ошибка выборки (смещение выборки) — важный искажающий фактор. В идеальном мире метаанализ прорабатывает всю когда-либо существовавшую информацию по теме, что, естественно, маловероятно. Любому анализу должен предшествовать систематический обзор: так, можно убедиться, что научный коллектив владеет всей доступной информацией; настоятельно рекомендуется включать в анализ и неопубликованные исследования — мы помним, что авторы, рецензенты и издатели грешат предубеждениями относительно публикации только положительных результатов. В помощь ученым опубликовали стандарты, призванные обеспечить самый полный и беспристрастный отбор (Higgins and Green, 2011). Отбирать исследования для сравнения следует с величайшей осторожностью. Выявить искажения, связанные с предвзятостью публикаций, а также другие ошибки выборки пытались при помощи воронкообразного графика (Egger et al., 1997; рис. 2.1). Для этой методики, как и для любой другой, также описали ограничения, высказав опасения насчет ее собственной точности (Lau et al., 2006).

Имея грамотный систематический обзор, метаанализ обычно проводят по модели либо фиксированного, либо случайного эффекта. Анализ фиксированного эффекта предполагает, что в каждом исследовании есть общий эффект лечения, тогда как для анализа случайного эффекта это нехарактерно. В анализе фиксированного эффекта предполагается, что любые различия в эффекте лечения между исследованиями носят исключительно случайный характер. Следовательно, возможные искажения данных в крупных исследованиях не учитываются. Затем, чтобы было легче определиться с обоснованностью применения этой техники, следует

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

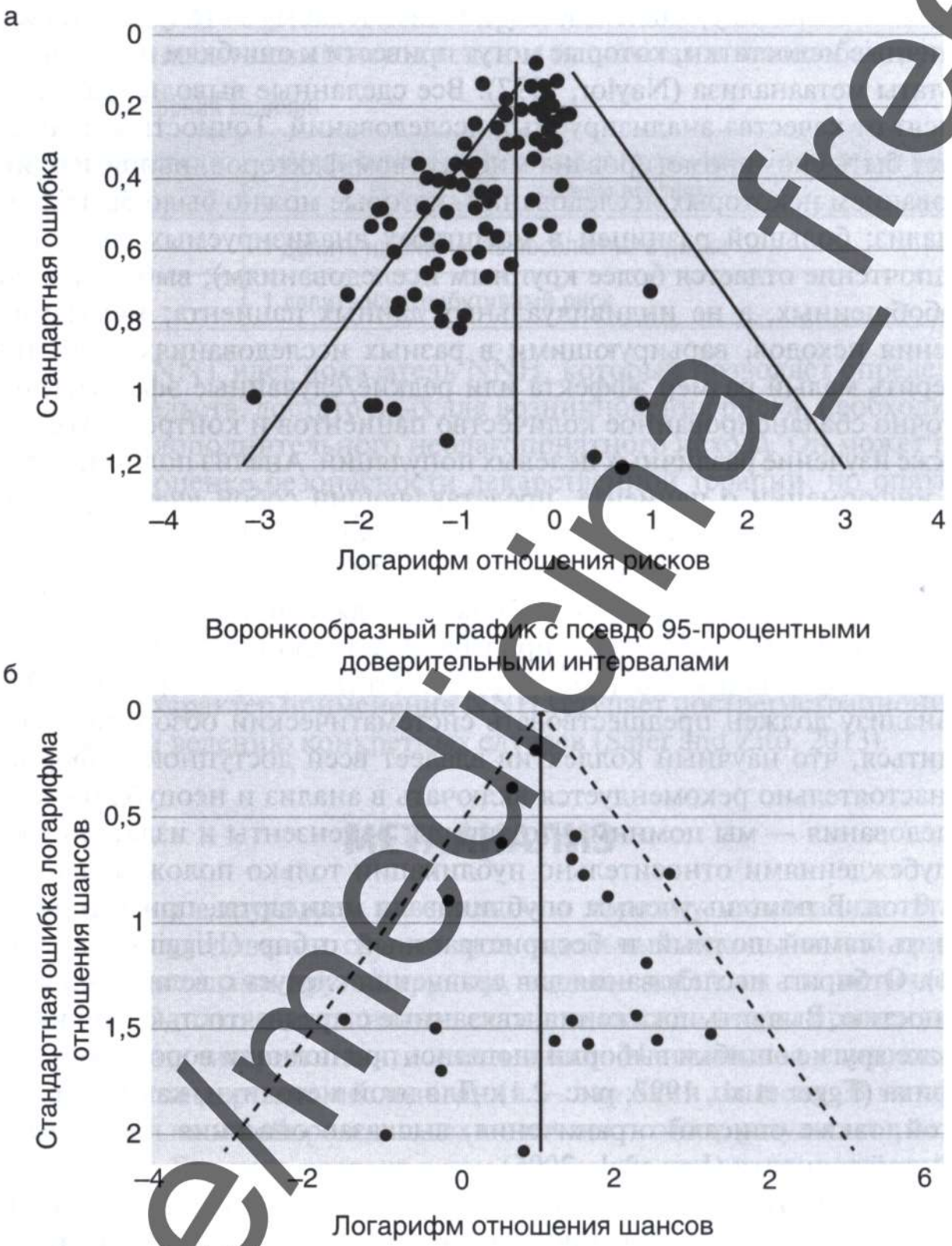


Рис. 2.1. Воронкообразный график. Асимметричный и симметричный воронкообразные графики: а — асимметричный воронкообразный график указывает на возможные публикационные смещения; б — симметричный воронкообразный график соответствует более низкой вероятности публикационных смещений. Источник, воспроизведено из: а — Ritchie M.L., Romanuk T.N. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal Diseases. PLoS One 7(4): e34938, 2012. Используется с разрешения; б — Liyanage S.S., Rahman B., Ridda I. et al. The Aetiological Role of Human Papillomavirus in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis. PLoS One 8(7): e69238, 2013. Используется с разрешения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

измерить степень сходства или однородности исследований. Выяснить, насколько неоднородны исследования, отобранные для анализа, можно при помощи Q-критерия Кокрейна. Он демонстрирует, насколько неодинаковы исследования при помощи оценки разницы эффекта лечения в каждой работе в сравнении со средним эффектом, полученным в ходе метаанализа (Cochran, 1954).

И все же в последнее время склоняются к тому, что Q-критерий не справляется со своей задачей, особенно когда анализу подвергаются лишь несколько исследований; его во многом заменил улучшенный I^2-критерий неоднородности исследований (Higgins and Thompson, 2002; Higgins et al., 2003). Его цель — количественно измерить *степень* вариативности исследования из-за неслучайной неоднородности и навести на определенную мысль. Грубо говоря, $I^2 < 50$ указывает на низкую неоднородность или, скорее, на однородность (большее сходство и поддержка результатов); $I^2 > 50$ говорит о высокой неоднородности (или о больших опасениях относительно результатов метаанализа). Еще раз остановимся на этом: важно не просто определить неоднородность, но и оценить ее степень (Higgins et al., 2009). Какое-то время считалось, что при помощи проверки на однородность можно легко выбрать, какой моделью воспользоваться — фиксированного или случайного эффекта, но и это подвергли сомнению, особенно в ситуации, когда нужно сравнивать масштабные исследования с низкими показателями наблюдаемого события, где анализ случайных эффектов даст более точный результат (Shuster et al., 2007).

Модель случайных эффектов, предполагающая, что эффект лечения среди анализируемых исследований не совпадает, направлена на измерение его средней величины путем равного взвешивания всех включенных исследований и устранения размера эффекта масштабного исследования (Riley et al., 2011). Это может помочь объяснить неожиданную неоднородность данных, добавив прогностическую ценность, вместо того чтобы целиком опираться на средний эффект (Higgins et al., 2009). При помощи прогностической ценности можно понять, с какой вероятностью мы увидим общий эффект лечения в будущих исследованиях с новыми группами. Эта разновидность метаанализа обладает потенциалом в определении умеренного размера эффекта путем анализа как минимум трех небольших исследований, каждое из которых по отдельности не обладает достаточной статистической мощностью, необходимой для демонстрации эффекта. К сожалению, опять же много факторов могут исказить результаты.

Чтобы наглядно показать характер и результаты метаанализа, часто используют лесовидную диаграмму (рис. 2.2), в частности для иллюстрации неоднородности и объединенных результатов. Она содержит сведения об исследованиях, включенных в анализ, их статистическую мощность

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

и уровни достоверности, относительный вес в анализе, указанный относительный риск для каждого исследования и всего метаанализа, как в численном, так и графическом виде. Если общий относительный риск касается вертикальной линии, обозначающей относительный риск = 1 или «отсутствие эффекта», это значит, что метаанализ не выявил разницу между экспериментальной и контрольной группами в пределах заданных параметров. Относительный риск слева от вертикальной линии означает, что вмешательство, разработанное с целью избежать нежелательного исхода, эффективно. Относительный риск справа от вертикальной линии указывает на то, что вмешательство, созданное для решения конкретной задачи, успешно работает, если только символ не касается линии. Обратите внимание, что сюда часто включают I^2, прогностическую ценность и *P*-значение.

У метаанализа есть еще один важный аспект: в процессе можно перейти от исходных целей к попыткам получить ответы на новые вопросы, не заявленные в изначальных исследованиях или не подходящие для анализа в данных условиях. Часто для этого выбирают метод *анализа подгрупп*. Например, им воспользовались, чтобы узнать, чем отличаются ответы на терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) от реакций на ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (Anderson and Tomenson, 1994; Thase et al., 2001). Такой анализ поможет узнать, будут ли результаты лечения отличаться среди субпопуляций исходной исследуемой группы (например, выделенных по возрасту, полу или наличию сопутствующих заболеваний), а также выяснить, не подвергает ли лечение большему риску какую-нибудь из подгрупп. Как и в любом другом анализе, искажающие факторы могут легко скомпрометировать результаты — часто это происходит из-за ошибки I типа. Чтобы сохранить достоверность этой разновидности обзора и свести число ошибочных выводов к минимуму, выпустили и внедрили специальные стандарты. Подгруппы для изучения следует отбирать до начала анализа, руководствуясь обоснованными биологическими критериями, а также четко прописывать это в методах. Кроме того, в пределах одного анализа допускается оценка только небольшого числа подгрупп (Sun et al., 2014; Tanniou et al., 2016; Wang et al., 2007) — это нужно, чтобы противостоять бесконечному поиску скрытых закономерностей в базах данных, что в конечном счете приводит к ложным выводам.

Самый передовой статистический инструмент, который может повлиять на нашу работу с пациентом, называется сетевым метаанализом (рис. 2.3, 2.4). Это косвенный метод, благодаря которому можно при помощи одного или нескольких общих компараторов сравнить элементы, не сопоставлявшиеся в исходных исследованиях. Например, в одном ис-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Исследование или подгруппа	Интервенционные мероприятия	Итого	Контрольные события	Итого	Вес	Отношение рисков, M–H (случайный характер, 95% CI)
Ashe 1993	17	21	16	20	9,3%	1,01 (0,75, 1,37)
Focht et al. 2004	65	68	68	74	31,2%	1,04 (0,96, 1,13)
Grace et al. 2016[a]	21	55	11	30	3,1%	1,04 (0,58, 1,86)
Grace et al. 2016[b]	20	55	10	29	2,8%	1,05 (0,57, 1,94)
Lynggaard et al. 2017	341	413	312	412	33,3%	1,09 (1,02, 1,17)
Oldridge and Jones 1983	34	63	24	57	6,4%	1,28 (0,88, 1,87)
Pack et al. 2013	27	74	22	74	4,6%	1,23 (0,77, 1,95)
Varnfield et al. 2014	**48**	**60**	**28**	60	9,4%	1,71 (1,27, 2,31)
Итого (95% CI)		**809**		**756**	100%	1,13 (1,02, 1,25)
Итого событий	573		491			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 13.30$; $df = 7$ ($P = 0,07$); $I^2 = 47\%$
Test for overall effect: $Z = 2,25$ ($P = 0,02$)

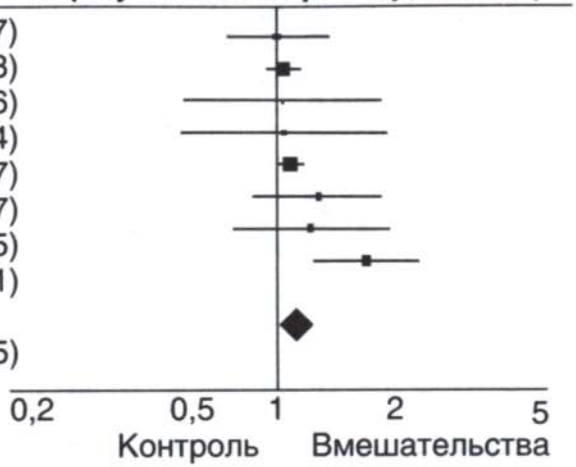


Рис. 2.2. Лесовидная диаграмма — влияние мероприятий по кардиореабилитации на завершение программы. ***Квадратиками*** обозначено отношение рисков для индивидуальных испытаний. Их размер пропорционален весу каждого исследования в анализе. ***Линии*** отражают их 95% доверительный интервал. ***Ромбиками*** обозначено обобщенное отношение рисков, а его ширина отражает 95% доверительный интервал. M–H — отношение шансов Мантеля–Хензеля [a]Кардиореабилитация исключительно женщин. [b]Кардиореабилитация на дому. Источник: Pio C.S.A., Chaves G., Davies P. et al. Interventions to Promote Patient Utilization of Cardiac Rehabilitation: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Medicine 8 (2): E189, 2019. Copyright © 2019 авторами. Лицензиат MDPI, Basel, Switzerland. Используется с разрешения

t.me/medicina_free

следовании миндаль сравнивают с грецкими орехами, а в другом — грецкий орех с пеканом: наш метод позволяет сравнить миндаль с пеканом, не прибегая ради этого к третьему исследованию. Хотелось бы верить, что можно использовать больше одного компаратора (здесь в его роли выступил грецкий орех), — речь о той самой «сети». В рамках обширной сети можно сочетать прямые доказательства с косвенными, чтобы получить более статистически надежное совокупное доказательство (Leucht et al., 2016). Этому методу свойственны те же ограничения, что и остальным разновидностям метаанализа, его также можно проводить по моделям фиксированного или случайного эффекта, хоть общая сложность этого мероприятия, как вы догадываетесь, выше. Так как методика новая, полное руководство по стандартизации отчетности сетевого метаанализа еще не вышло (Bafeta et al., 2014).

В конечном счете, если мы не ищем редкий или небольшой эффект лечения, который с точки зрения логики сложно продемонстрировать в одном крупном исследовании, или же не задались целью выявить важные отличия между подгруппами, контролируемое испытание с грамотным

Рис. 2.3. График сетевого метаанализа эффективности. График сети острой мании (исход по критерию эффективности). Размер узлов пропорционален количеству исследований, включая соответствующие вмешательства. Линии пропорциональны среднему значению рисков контрольной группы при сравнении плацебо и лечения активным препаратом. Линиям, соединяющим два активных лечения, присвоен минимальный вес. Источник: воспроизведено из Chaimani A., Higgins J.P.T., Mavridis D. et al. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. PLoS One 8(10): e76654, 2013. Copyright © 2013, Public Library of Science. Используется с разрешения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

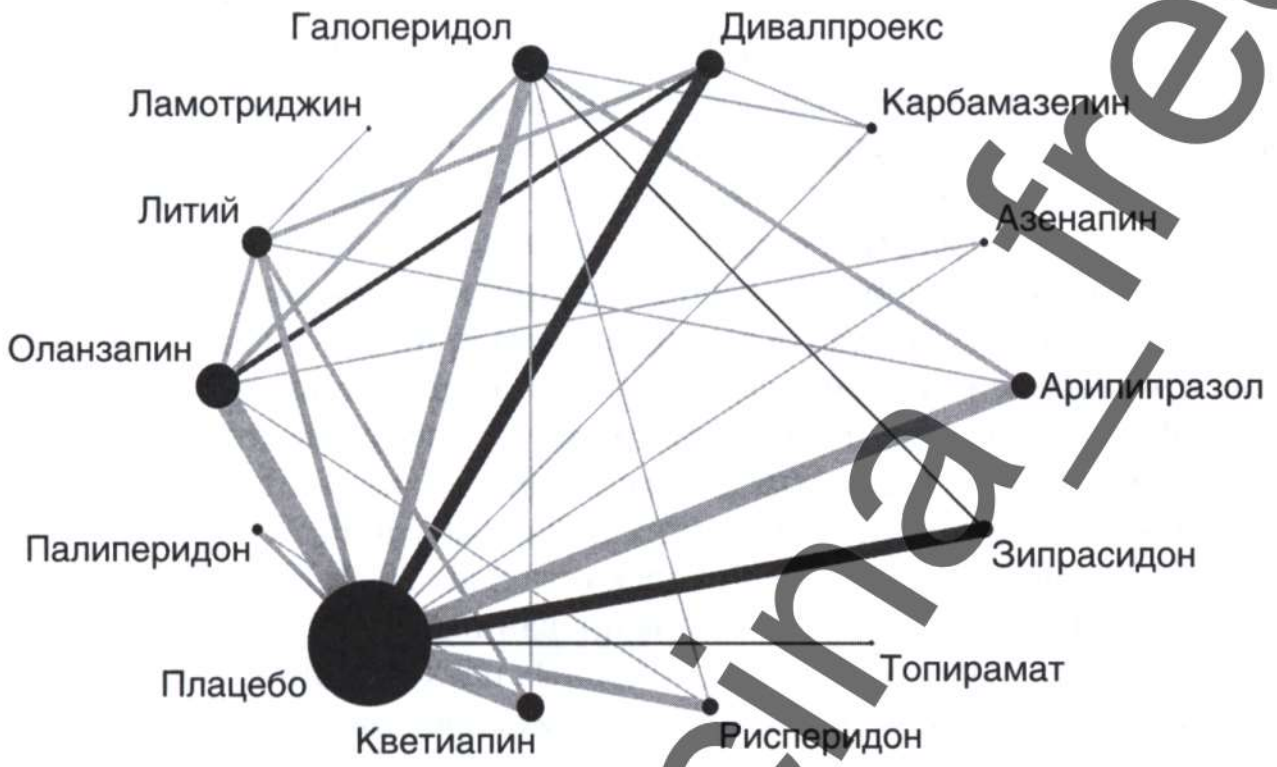


Рис. 2.4. График сетевого метаанализа ошибок. График сети острой мании (исход по критерию эффективности), где плотность штриховки линий пропорциональна адекватности сокрытия распределения, оцененной по уровню ошибок в большинстве испытаний и взвешена по числу исследований в каждом сравнении. Источник: воспроизведено из Chaimani A., Higgins J.P.T., Mavridis D. et al. Graphical Tools for Network Meta-Analysis in STATA. PLoS One 8(10):e76654, 2013. Copyright © 2013, Public Library of Science. Используется с разрешения

дизайном и анализом предпочтительнее, чем метаанализ. Уже выходили достойные отчеты о крупных исследованиях, опровергающих выводы, ранее полученные в ходе метаанализа: они вычленяли статистические ошибки, которые приводили к явно ошибочным выводам, — это показывает, насколько важно всегда воспринимать данные *целостно* (LeLorier et al., 1997; Sivakumar and Peyton, 2016).

Резюмировать наше обсуждение дизайна исследований и анализа данных я предлагаю обзором работ, цель которых — проверить, можно ли при помощи оланзапина повысить эффективность флуоксетина при терапии, устойчивой к лечению большой депрессии; в основном они датированы 1990–2000 гг. В литературе такой метод лечения впервые встретился в двух описаниях из серии случаев, опубликованных в рецензируемом журнале (Weisler et al., 1997). Затем последовало совсем небольшое и короткое исследование, сочетающее открытые и двойные слепые рандомизированные фазы с гибким дозированием: оно показало, что эффективность сочетания упомянутых препаратов была выше, чем для каждого из этих лекарственных средств в паре с плацебо, что выяснили при помощи ITT-анализа и LOCF (Shelton et al., 2001). В открытом исследовании, выполненном

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

другим научным коллективом, оценивались долгосрочные безопасность и эффективность в течение 76 нед (Corya et al., 2003). Также провели 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с анализом подгрупп, однако авторы признали, что к методологии возник ряд вопросов (Shelton et al., 2005). Попытки воспроизвести результаты продолжились — дополнительные рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования проводились и дальше (Brunner et al., 2014; Corya et al., 2006; Thase et al., 2007).

К этому времени появились различные субисследования, где те же самые эффекты изучались на примере других антидепрессантов и атипичных антипсихотиков как в открытых, так и в рандомизированных контролируемых двойных слепых исследованиях (Gharabawi et al., 2006; Hellerstein et al., 2008; Ostroff and Nelson, 1999; Papakostas et al., 2004; Pitchot and Ansseau, 2001). В конце концов провели интегрированный анализ данных (Trivedi et al., 2009) и метаанализ множества подобных исследований, включая модели случайного (Papakostas et al., 2007) и фиксированного эффекта (Nelson and Papakostas, 2009). Некоторые, обнаружив неоднородность, применяли воронкообразные графики и I^2, пытаясь определить, можно ли в этих условиях вместо отношения шансов в качестве эффективной меры использовать относительный риск (Wen et al., 2014). Стали выходить обзорные статьи с описанием последних успехов в этой области (Bobo and Shelton, 2009; Shelton et al., 2010). Появились теории, объясняющие то, что воспринималось как эффект лечения, основываясь главным образом на клинических данных (Koch et al., 2004; Marx et al., 2006; Seager et al., 2004; Zhang et al., 2000). Научная тропа мало походит на ровную проторенную дорогу — на пути к исчерпывающим выводам нас ждет множество развилок и поворотов. По достоинству оценив естественный процесс приобретения знаний, мы научимся ценить каждый шаг, который делаем ему навстречу.

Я надеюсь, что своим рассказом о самых основных принципах статистического анализа, применяемого для клинических исследований, мне удалось снабдить вас инструментами, которые помогут критичнее оценивать рецензируемые статьи, на которых должна строиться врачебная практика. Эти приемы помогают составить лучшее представление о том, что есть «доказательства»; и все же не забывайте, что не существует идеального статистического метода или дизайна исследования, который мог бы абсолютно точно ответить на вопрос о достоверности выводов. Мы ждем, пока результаты испытания удастся повторить по крайней мере несколько раз, а все полученные данные мы сможем сравнить между собой. Воспроизведение результатов — одно из лучших доступных нам средств, помогающих определить доказательства. Прежде чем возвести данные в ранг «доказательств», убедитесь, что планка достаточно высока — как если бы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

вы сначала выдвигали гипотезу, предшествующую теореме, которую затем собираетесь превратить в аксиому. Относитесь к каждому новому открытию как к троянскому коню, уловке, призванной нарушить вашу практику. Именно этого и пытаются добиться, демонстрируя выгодные и удобные статистические данные, какими бы ошибочными они ни были. Вы должны использовать только лучшие данные, несмотря на то, что путь к ним редко оказывается простым. Лучшие практикующие врачи будут регулярно составлять обзоры литературы. Оценивая публикации, задействуйте все интеллектуальные инструменты в своем арсенале: фундаментальные научные знания; расширенный обзор литературы, включая сравнительные и воспроизведенные исследования; цель и свойства статистических инструментов, а также понимание дизайна исследования.

ИТОГИ

В доказательной медицине доказательства должны быть вескими. Тем не менее журналы изобилуют ошибочными выводами и невоспроизводимыми данными, следствием неверно подобранного дизайна исследования, неграмотного статистического анализа и предвзятости публикаций. Так как в основе планирования лечения лежат РКИ и метаанализ, необходимо досконально разбираться в дизайне и анализе исследований. Научный поиск продолжает развиваться: от описаний случаев мы перешли к открытым исследованиям, дальше продвинулись к РКИ, а затем, как водится, к метаанализу. При оценке доказательств следует учитывать их контекст и ожидания от каждого этапа процесса. Медицинские слухи или вера в неполную/недостоверную информацию без понимания ее ограничений вредят клинической практике. Исследователи еще до набора и тестирования испытуемых должны определиться, как они будут собирать и анализировать данные, и зарегистрировать испытание прежде, чем оно начнется; также обязательна своевременная публикация результатов. Важно, чтобы специалисты имели доступ ко всем проведенным исследованиям, даже если тем не удалось поддержать рабочую гипотезу или повторить предыдущие выводы.

В ITT-исследовании проводится анализ всех пациентов, прошедших этап рандомизации; при анализе в рамках такого исследования модифицированный учет исходных сведений о больных может оказаться предпочтительнее, чем применение только LOCF или учета исходных сведений о больных. LOCF порождает настолько много ошибок, что в настоящее время FDA не рекомендует его использовать. Ретроспективный анализ, несмотря на популярность, часто сопряжен с ошибками выборки — проспективные анализ и реестры считаются более достоверными. Чтобы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

измерить влияние рисков и вмешательств часто используют величины абсолютного и относительного рисков, а также шансов и отношения шансов. Вместе отношения шансов, доверительные интервалы и *P*-значения, если не противоречат друг другу, помогают составить более точное представление об обоснованности результатов исследования. Ни одна величина *P* не позволяет окончательно отклонить или поддержать нулевую гипотезу — то есть ту, согласно которой между двумя экспериментальными группами не существует истинной статистической разницы. При ошибках I типа обнаруженное отличие в действительности не относится к таковым; ошибка II типа возникает, когда не удалось отыскать реально существующую разницу. NNT и NNH можно воспользоваться для оценки масштаба эффекта лечения на практике. NNT — это количество больных, которых необходимо пролечить новым методом, чтобы число пациентов с улучшением на единицу превышало значение, полученное при использовании стандартного метода лечения. NNH — это число рискованных событий, достаточное для одного дополнительного неблагоприятного исхода, хотя этот показатель уступает пострегистрационному наблюдению.

В метаанализе клинический исход пытаются определить при помощи групповых исследований и анализа данных. Высокая степень неоднородности, или неодинаковости, среди исследований исказит результат; это описывают при помощи воронкообразных графиков и I^2. Лучше использовать интегрированный анализ данных, чем анализ сводных данных; информацию и выводы, которые можно сделать на основе этих объединенных данных, иллюстрируют лесовидные диаграммы. При помощи анализа подгрупп можно ответить на вопросы, которые не получится обработать в рамках одного исследования, если они определены до анализа и ограничены по объему. Сетевой метаанализ позволяет сравнить элементы, не сопоставимые в исходных исследованиях напрямую: для этого прибегают к одному или нескольким общим компараторам. Между метаанализом и проведенным РКИ с грамотным дизайном лучше выбирать последнее, если только речь не идет о редком или небольшом эффекте лечения. При интерпретации новых сведений всегда нужно учитывать уже имеющиеся знания, а значимость воспроизведения результатов сложно переоценить. Рациональный психофармаколог должен взять за правило осуществлять регулярный критический обзор литературы.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Многие исследования, опубликованные в рецензируемых журналах, имеют недостатки в виде неподходящих дизайна или анализа.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- Практикующим врачам важно разбираться в статистических методах, используемых в контролируемых испытаниях и метаанализе.
- Необходимо регулярно изучать современные научные публикации.
- Обязанность критически оценивать обоснованность выводов ложится на плечи практикующего врача.
- Важно избегать медицинских слухов и не забывать о том, что они существуют.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Ошибки свойственны следующим методам анализа данных (отметьте все подходящие варианты):
   а) с LOCF;
   б) с учетом исходных сведений о больных;
   в) в зависимости от ITT;
   г) метаанализ.
2. Как правило, практикующие врачи предпочтут новый метод лечения, для которого характерен (отметьте два варианта):
   а) низкий показатель NNT;
   б) высокий показатель NNT;
   в) высокий показатель NNH;
   г) низкий показатель NNH.
3. *P*-значение:
   а) <0,05 всегда подтверждает статистическую значимость;
   б) никогда не доказывает наличие статистической значимости;
   в) <0,005 всегда подтверждает статистическую значимость;
   г) должно указываться с точностью до двух знаков после запятой.
4. Отметьте два утверждения, справедливые для нулевой гипотезы:
   а) не может быть опровергнута, если доверительный интервал не включает *разность*, то есть доверительный интервал =1;
   б) может быть доказана;
   в) гласит, что между двумя экспериментальными группами существует статистическая разница;
   г) гласит, что между двумя экспериментальными группами не существует статистической разницы.
5. Отметьте два наиболее достоверных метода сбора данных:
   а) ретроспективные исследования;
   б) проспективные исследования;
   в) ретроспективные реестры;
   г) проспективные реестры.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациент в замешательстве, потому что услышал по новостям о скандинавском исследовании, в котором обнаружили, что один антидепрессант несет больший тератогенный риск, чем другой. На что вы обратите внимание в дизайне исследования и анализе данных, когда найдете и просмотрите оригинальную рецензируемую статью? Как поделитесь своими наблюдениями с пациентом?
2. Во время профессиональной беседы один из ваших коллег сообщает, что сейчас для лечения обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) применяют новый атипичный антипсихотик. Какие вопросы вы зададите коллеге и что предпримете сами, чтобы проверить информацию? Как поделитесь своими выводами с остальными?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ТЩАТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Чтобы оказать своим пациентам наилучшую медицинскую помощь, при каждой встрече с ними мы должны сосредоточиться на получении самой точной и полной информации. Как говорят информатики, «каков вопрос — таков ответ»[1]. До того как приступить к назначению препаратов, практикующие врачи должны убедиться, что они были *тщательны и методичны* в своей оценке. Клинические суждения, выстроенные на неточной или неполной информации, обречены на провал. Например, нельзя просто спросить у пациента, хорошо ли он себя чувствует, и получить исчерпывающий ответ. Знакомство и первый разговор с врачом большинство больных будет воспринимать как обмен любезностями, а не информацией. В таком случае пациенты часто отвечают, что чувствуют себя «хорошо», а про мучительные симптомы сообщают уже потом — и то, если им задают конкретный вопрос. Чтобы выяснить реальное состояние больного, часто приходится повторять свой вопрос по 2–3 раза, а затем переходить к специфическим вопросам о каждом симптоме и состоянии, интересующих вас в большей степени. Ваши пациенты быстро поймут, что начался серьезный разговор, и, несмотря на то, что доктор просто справляется об их самочувствии, для эффективного лечения ему все же потребуется полная и достоверная информация. В случае острой необходимости можно прибегнуть к хитрости и ознаменовать начало серьезного опроса резким переходом к обсуждению сна больного: большинство, не успев задуматься, дают самый информативный ответ.

Многие пациенты, особенно те, кто успел побывать на сеансах психотерапии, не привыкли к подробному клиническому опросу. Им, возможно, захочется углубиться в разъяснения событий и чувств, о которых, по их мнению, вам будет полезно узнать. И хотя некоторым пациентам в определенных ситуациях такой подход может помочь, психофарма-

[1] Принцип GIGO, дословно на английском — garbage in, garbage out (*Примеч. пер.*).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

колог — это не психотерапевт. Важно помнить, что вы, вероятно, единственный человек в их жизни, собирающий эти крайне важные данные; не спросите вы — не спросит никто. Выясняя эту необходимую информацию, вы помогаете пациентам, а не раните их чувства отказом выслушать оные. Поэтому вы должны деликатно контролировать ход интервью.

Также очень эффективной тактикой является опрос пациента в отсутствие родственников или других людей. За исключением редких случаев, по возможности оценку состояния пациента лучше проводить без посторонних — опекунов или родственников. Если пациент не понимает или не может предоставить определенные сведения, врач должен об этом знать заранее. Если пациента или еще кого-то беспокоит идея интервью один на один с врачом, напомните им, что они сами же попросили вас провести максимально эффективное обследование, объясните, что, по вашему мнению, оно будет таковым именно в предложенных условиях. С согласия пациента вы можете пригласить его близких людей присоединиться после завершения интервью или если оно достигнет этапа, когда вам действительно потребуется информация от них. Большинство пациентов и их близких согласятся работать с вами подобным образом.

Здесь будет полезно немного рассказать о разовых сеансах (односессионной терапии), в ходе которых врач старается совместить качественную психотерапию с качественной психофармакологией. На самом деле это является принципом работы любого хорошего психиатра. Некоторые пациенты даже специально ищут разовые сеансы. И хотя в некоторых случаях усидеть на двух стульях возможно, такое все же случается редко. Как хирурги не могут одной рукой оперировать голову, а другой — живот, так различаются техники и задачи психотерапии и психофармакологии. Известно, чем заканчивается попытка угнаться за двумя зайцами — ни то ни другое зачастую не удается сделать достаточно хорошо, чтобы принести пациенту максимальную пользу. Вопросы о работе нервной системы, определяющие выбор лекарственного препарата, часто уводят терапевта в сторону от психотерапевтических реакций, и наоборот. Самый верный принцип — распланировать решение этих задач на несколько сеансов, поясняя пациенту их различия и целесообразность, по крайней мере до того момента, как врач убедится, что выполняются рекомендации по решению обеих задач (что в реальности случается крайне редко).

В медицинских институтах врачей учат проводить физикальные осмотры по четкому плану, всегда осматривая тело в определенном неизменном порядке, чтобы ничего не упустить. Этим же принципом можно руководствоваться и при проведении клинического психиатрического обследования. Нам не обязательно придерживаться строгого порядка; тем не менее в итоге всем нужно выяснить одну и ту же информацию. Воз-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

можно, будет проще, если распределить все желаемые сведения по разделам, а затем произвольно переходить от раздела к разделу, заполняя их по ходу естественной беседы с пациентом. Следует помнить о том, что каждый раздел должен быть до конца заполнен и подробно расписан. Для этого иногда нужно будет мягко, но верно направлять диалог с пациентом в нужное русло. Распределите время сеанса таким образом, чтобы убедиться, что вы успеете проработать все вопросы и собрать все нужные данные до его окончания.

Всегда помните, что именно вы ответственны за то, какая информация является важной и, соответственно, должна быть упомянута. Не перекладывайте эту задачу на пациентов — это вовсе не их прерогатива. Например, если вы просто попросите пациентов оценить свое состояние по шкале от 1 до 10, то никогда не узнаете ничего ценного. Современные оценочные шкалы заточены исключительно под клинические исследования. Можно использовать стандартизированные шкалы в клинической практике, однако не забывайте: анализ и оценку полученных ответов всегда проводит врач, а не пациент. Точно так же бесполезно просить пациентов заполнить письменные опросники с оценочными шкалами до личного приема, так как пациенты могут подходить к предоставлению информации совсем не так, как это делаете вы, включая разное восприятие терминов.

Чтобы научные исследования позволяли получать наиболее точные данные, нужно положить много сил на стандартизацию межэкспертной надежности. Пациенты не обязаны быть подкованными в межэкспертной надежности или знать, как пользоваться стандартизированными шкалами. Некоторые врачи даже не уточняют, что такое 10 — максимальный или минимальный показатель? Грамотно стандартизированные клинические шкалы — это не просто ранжирование от 1 до 10; по сути, в них ответам на подробные вопросы, которые вы должны задать пациенту, присваиваются числовые значения. В рецензируемых научных журналах также предупреждают, что неопубликованные (нерецензированные) шкалы могут искажать измерения клинических исходов (Marshall et al., 2000). Как профессионал, знающий о том, какая информация стоит упоминания, вы должны направлять своих пациентов. От того, насколько правильно вы зададите вопросы и насколько ловко выудите полезные ответы, и будет зависеть выбор лечения.

ОСНОВНАЯ ЖАЛОБА

В большинстве случаев первоначальная оценка состояния пациента, скорее всего, начнется с его рассказа о причинах обращения. Обычно к ним относятся текущие симптомы или возникшие проблемы, поэтому

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

чаще всего есть смысл сперва узнать именно эту информацию. Как только пациент объяснил и описал мотивы своего визита, переходите к стандартному обследованию.

В рамках первоначальной и последующей оценки больных вы обязаны собрать конкретную информацию о клинических симптомах, связь которых с психиатрическими синдромами давно подтверждена. Во многом наша диагностика строится на обзоре этих симптомов в клиническом интервью. Традиционно такие симптомы называют нейровегетативными — в них крайне важно разбираться, принимая решение о необходимости медикаментозной терапии и выборе конкретных лекарств. Обзор симптомов также играет ключевую роль при мониторинге прогресса, ремиссий и рецидивов. Необходимо в полном объеме справляться о симптомах на каждой встрече с пациентом — в конце концов ваши больные привыкнут к таким вопросам и будут готовы дать на них исчерпывающий ответ. Кроме того, у них разовьются навыки самонаблюдения, что также пойдет на пользу лечению. Хорошего журналиста учат всегда отвечать на 5 вопросов: кто, что, когда, где и зачем. Грамотному психофармакологу нужно узнать, *что* за симптом наблюдается у пациента, *когда* он проявляется, любые его *предвестники, обстоятельства*, в которых он проявляется, любые *изменения* по сравнению с прошлым разом и *как долго* он сохраняется (так называемая аббревиатура WWACCH).

Если бы во время такой оценки врачам было позволено исследовать лишь одну грань состояния пациента, следовало бы выбирать сон. Самую ценную информацию для диагностики, прогноза и лечения мы черпаем из особенностей сна пациента. Это также удачный повод, чтобы начать обсуждение симптомов, так как о состоянии сна можно судить достаточно объективно и такой старт дает понять пациенту, что нас могут интересовать симптомы, которые не всегда субъективны (хотя, как мы знаем, отчеты о сне именно таковы). Уделите этой области столько времени, сколько необходимо на получение исчерпывающих ответов, — наградой будет ценная информация. Важно выяснить, во сколько пациент обычно ложится спать. Пациенты часто бросаются из крайности в крайность, поэтому объясните им, что вам нужно знать, как происходит *обычно*, — и это касается всех симптомов. В какой обстановке они засыпают? Много ли времени они проводят перед экранами электронных гаджетов, источающих голубой свет? Играет ли музыка или включен телевизор? Читают ли они перед сном? Спят ли они в одиночестве, с партнером или ребенком/детьми? Детей кормят грудью или из бутылочки? Полученная картина позволяет понять, с какой вероятностью пациент может хорошо выспаться, не испытывая симптомов. Определите любые другие обстоятельства, препятствующие полноценному сну: шум с улицы, отсутствие занавесок

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

или штор, храп партнера, назойливые дети, пожилые или больные родственники и недостаток комфорта, включая неудобный матрац и температуру спальни (см. главу 9).

Если говорить про настоящее время, сколько времени *обычно* требуется, чтобы заснуть? Так было и раньше или что-то изменилось — если так, когда это произошло? Как правило, процесс засыпания длительностью более 30 мин воспринимают как симптом. Сколько обычно длится сон? Пациент просыпается сам или его обычно что-то будит? Сколько времени в обоих случаях занимает попытка снова заснуть? Если пациент проспал хотя бы 2 ч, пробуждение и бодрствование более 30 мин перед возвращением ко сну считается симптомом. Пробуждение раньше чем за 30 мин до требуемого времени и невозможность заснуть вновь также относится к симптомам. Само количество часов сна менее важно для диагностики, особенно если в среднем пациент спит 6–9 ч за ночь. Однако гиперсомния (сонливость) — еще один важный симптом. О ней можно говорить, если количество сна стабильно (дольше месяца) превышает 9 ч в сутки, днем или ночью. При этом сон не обязательно должен быть непрерывным; спросите о дневном сне, уточнив, спонтанный это процесс или запланированный, прибавьте его к общему количеству сна за сутки и поинтересуйтесь у пациента, насколько отдохнувшим он ощущает себя после пробуждения.

Важно разграничить понятия «усталый» и «сонный». Пациенты часто говорят об «усталости», однако это может означать что угодно. Иногда больные имеют в виду разочарование (например, «Я так устал от всего этого»), сонливость («Я просыпаюсь уже уставшим») или низкую работоспособность («Я все время чувствую себя уставшим»). Поясните, что под словом *«усталый»* вы подразумеваете недостаток энергии, ощущение, будто сложно двигаться, а о *сонливости* говорите как о неспособности бодрствовать. Это разные симптомы, и для подтверждения диагнозов вам нужна информация о каждом из них. Возможно, на следующих сеансах нужно будет вернуться к этой беседе.

Оценка качества сна имеет решающее значение для постановки многих диагнозов и мониторинга побочных эффектов, поэтому на выяснение деталей следует потратить столько времени, сколько потребуется. Затем нужно изучить аппетит пациента. Опять же, прямо спросите об изменениях аппетита или веса и попытайтесь перевести перемены в фунты, килограммы, стоуны[1] или размеры одежды (ремня). Изменение веса было запланировано, или, может быть, уже удалось найти причину? Как долго

[1] Стоун — британская единица измерения массы, равная 14 фунтам или чуть больше 6 кг.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

это продолжается? Помните, что для дифференциальной диагностики значение имеют как снижение веса и аппетита, так и повышение, поэтому любое изменение заслуживает внимания. Здесь также будет уместно спросить о наличии дисфункционального пищевого поведения вроде переедания и намеренного избавления от поглощенной пищи, включая подсчет съеденного и телесную дисморфию. В процессе обсуждений сна и аппетита вы почерпнете многое из того, что хотите узнать о нейровегетативных симптомах, однако также важно оценить память и концентрацию, энергичность (разница между понятиями «сонный» и «усталый» уже упоминалась), мотивацию и поиск удовольствий, к которому может относиться и сексуальное влечение.

В обследование психического состояния (mental status examinat — MSE) входит и оценка памяти, которую мы обсудим в разделе «Общий анамнез и обзор симптомов», однако необходимо сразу учесть, что память, особенно кратковременная, — важный нейровегетативный симптом в диагностике и оценке ответа на лечение. Выделяют мгновенную (от секунд до минут), кратковременную (в пределах трех дней) и долгосрочную (более трех дней) память. Узнайте у пациента общее впечатление о каждом виде памяти, а затем приступите к деталям: не кажется ли пациенту, что он слишком часто кладет вещи не на место? Забывает посетить какое-либо место или прийти на встречу? Другие люди когда-нибудь упоминали об огрехах памяти пациента? Имейте в виду, что истинные нарушения памяти пациентам сложно осознать, поэтому они также могут отрицать наличие этого симптома. Тем не менее подробный устный рассказ о многочисленных провалах в памяти нельзя воспринимать как настоящий симптом; более строгое тестирование памяти проводится в рамках MSE.

Также следует обсудить концентрацию. Уточните термин, чтобы пациент, как и вы, понимал под ним способность выполнять поставленные задачи или доводить мысль до конца. Иногда можно спросить, хватает ли пациенту терпения, чтобы читать журнальную статью или книгу, или даже смотреть телевизор. Еще полезно поинтересоваться, получается ли оставаться сосредоточенным, если в процессе с ним кто-нибудь заговорит.

Определившись с терминами, касающимися количества энергии (усталость или сонливость), нужно спросить о чрезмерной энергии. Вы сможете составить впечатление даже по поведению человека во время опроса, поинтересуйтесь, сможет ли он спокойно находиться за столом в течение получаса, или посидеть за просмотром фильма. Не забывая разграничивать *энергию* и *мотивацию*, оцените заинтересованность пациента в поиске удовольствий. Что раньше радовало пациента, изменилось ли что-нибудь? Считает ли пациент, что в последнее время он чувствовал себя чрезмерно возбужденным и на все желаемые дела и увлечения не хватало времени?

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Сам ли пациент создает себе условия, чтобы повеселиться, или в основном идет на поводу у других и на самом деле не получает удовольствия от предложенных развлечений? Изменилось ли сексуальное влечение — опять же, в какую сторону? Для описания сексуального желания часто используют термин *«либидо»*. Полное отсутствие желания получить удовольствие называют *стойкой ангедонией*. *Манию* можно справедливо отнести к чрезмерным или многопричинным желаниям, однако ее легко перепутать с симптомами психотического или биполярного расстройства, поэтому для клинической ясности в этом контексте термин лучше не использовать. Если пациент упоминает манию, уточните, сам ли он выбрал такое понятие, или его называл врач, и попросите как-то иначе описать свои ощущения.

Обратите внимание, что нейровегетативные симптомы не включают мысли или настроение, поэтому служат серьезным препятствием неверному диагнозу, легко поставленному исходя из одного, двух или трех симптомов. Они предельно объективны и поддаются измерению. Они с меньшей вероятностью приведут вас в замешательство, в отличие от беседы о настроении пациента. Поскольку для многих психических расстройств характерно искажение реальности, с помощью нейровегетативных симптомов врачу будет легче отделить аффективные расстройства (настроения) от расстройств мышления во время дифференциальной диагностики. Это крепкий фундамент диагноза и мониторинга симптомов по ходу лечения — о них следует спрашивать при каждой встрече с пациентом. Без этих данных психофармаколог будет недостаточно осведомлен для того, чтобы принимать решение о медикаментозном лечении.

Как только с анализом нейровегетативных симптомов будет покончено, дальше можно разузнать у пациента об остальных текущих симптомах или заняться ими дополнительно, если они были недостаточно освещены при предшествующем сборе анамнеза перед полным MSE. Речь может идти о настроении, тревожности, галлюцинациях, бреде, гневе, раздражительности, социальном отчуждении — обо всем, что может беспокоить пациента. Следуйте принципу WWACCH, описанному ранее.

Тревожность — это самый распространенный симптом среди обращающихся за медицинской помощью, хотя она не обязательно указывает на первичный диагноз тревожного расстройства. Поэтому, скорее всего, она и окажется главной жалобой (Kessler et al., 2005). Используйте любые слова, которые пациент сочтет правильными: тревожность, нервозность, страх, стресс и тому подобное. Многие скажут, что чувствуют себя «тревожно, но не нервозно», или наоборот: поэтому помогите каждому пациенту найти лучший способ рассказать о своих ощущениях. Некоторые вообще говорят, что у них «кружится голова», подразумевая под этим

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

тревожность. Здесь самое время поговорить о том, как пациент пытается заглушить тревогу (например, при помощи алкоголя, каннабиса или избегания).

АНАМНЕЗ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Теперь можно приступить к выяснению конкретных деталей о состоянии психического здоровья в прошлом. Что-то можно было подчерпнуть уже из главной жалобы, однако сейчас настало время изучить это дело во всех подробностях. Мы все еще не приступаем к официальному MSE; на этом этапе идет простой сбор анамнеза. Здесь нас интересуют не только прошлые заболевания, где мы опять лавируем между официальными диагнозами врачей и тем, как сами пациенты воспринимают термины, но и появление любых соответствующих симптомов. Помните, что симптомы в составе синдрома у детей и подростков могут отличаться от тех, что обычно характерны для взрослых. Отличной иллюстрацией служат симптомы депрессивных расстройств: у детей они чаще сопровождаются отчуждением, поведенческими и соматическими нарушениями и проблемами в школе, чем субъективными описаниями подавленного настроения (Bhatia and Bhatia, 2007; Herzog and Rathbun, 1982). Постарайтесь как можно точнее выяснить возраст манифестации каждого симптома, расспрашивая даже о самых ранних воспоминаниях о нем. Прицельно поинтересуйтесь у пациента, наблюдались ли симптомы до поступления в школу или проявились в начальной, средней, старшей школе? В колледже? Случалось ли такое, что учителя или другие взрослые выражали озабоченность состоянием пациента, даже если в то время опасения не казались серьезными? Проходил ли пациент какие-нибудь обследования, если да, какой специалист их проводил?

Например, что касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), помнит ли пациент о каких-либо замечаниях, подозрениях или поставленном диагнозе. Если да, кто это делал: родители, учителя, друзья, педиатр, участковый терапевт, психолог или психиатр? Какие инструменты, если они были, использовались для обследования: психолого-педагогическое тестирование, отчеты родителей или учителей, консультация невролога или клиническое интервью? Проводилось ли лечение и как пациент отреагировал на него? Если курс поменяли или прекратили, то почему? Как пациент чувствовал себя во время лечения и после его завершения? Пациенты могут рассказать вам, что в их время СДВГ еще не существовало, поэтому, хоть у них и были симптомы, никто не знал, что это проблема медицинского характера. Обратите внимание, что до по-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

явления понятия СДВГ использовали термины «*минимальная мозговая дисфункция*» и «*гиперактивность*»; выясните, как симптомы сказывались на жизни пациента, накладывали ли на нее какие-нибудь ограничения. Принимал ли пациент какие-либо лекарственные препараты, если родители не возражали, или использовались альтернативные немедикаментозные методы (Mattes, 1983)? Если в прошлом пациент не сталкивался с психиатрическими нарушениями, постарайтесь выяснить самый ранний момент проявления у всех симптомов из основной жалобы.

Отдельно расспросите о любом травматическом опыте, который пришлось пережить или наблюдать пациенту, поскольку это может иметь важные последствия как для диагностики, так и для выбора лечения, а также для его исхода. Люди могут прибегать к минимизации, поэтому отдельно спросите о физическом, сексуальном и эмоциональном насилии. Узнайте, в каком возрасте это происходило, выясните подробности (в некоторых случаях их можно отложить до следующих сеансов, если такая беседа требует более прочного терапевтического союза). Поинтересуйтесь, получали ли пациенты в связи с травмой какое-либо лечение, например в форме консультаций или психотерапии, если да, были ли результаты. Прицельно спросите о текущих и прошлых посттравматических симптомах, таких как флешбэки, ночные кошмары и усиленный стартл-рефлекс [стартл-рефлекс — врожденная реакция человека (вздрагивание) на внезапный громкий звук].

Флешбэк — это не просто воспоминание о травме, а фактически повторное ее проживание *наяву*, как если бы пациент снова оказался в том самом месте в то же самое время. Хотя это обычное явление в период вскоре после травмы, выходящей за рамки привычного жизненного опыта, надолго оно задерживается нечасто (Burkle, 1996; Galea et al., 2005). Точно так же в большинстве случаев спустя несколько недель уходят ночные кошмары с сюжетом о травматическом событии, а их хронический характер имеет важные последствия для диагностики. Иногда могут сниться кошмары без привязки к определенному сюжету. Прямо спросите пациента, легко ли он вздрагивает, например, если другой человек здоровается с ним или зовет по имени. Симптомы могут быть текущими, однако связанными с прошлыми травмами, и, если они не упомянуты в главной жалобе, их следует изучить на этом этапе.

Подробно расспросите пациента о любом психиатрическом лечении, которое тот проходил, отмечая уровень приверженности и эффекты, положительные и отрицательные. Определите продолжительность лечебных мероприятий, причины прекращения какого-либо из них и реакцию пациента после их завершения. Постарайтесь выяснить, какие применялись дозы лекарственных средств. Если какие-то лекарства «перестали

https://t.me/medicina_free

работать», расспросите, какие попытки предпринимались с целью узнать, почему так случилось. Внимательно зафиксируйте любые комбинации лечения и обусловленные ими изменения в реакции, а также внезапные прекращения терапии или ее смены. Благодаря знаниям фармакокинетики (глава 6) вы сможете понять, какая лекарственная терапия прерывалась оправданно, а какая нет. Флуоксетин с периодом полувыведения около 4 дней содержит активный метаболит норфлуоксетин℗, у которого этот период составляет уже 7–15 дней, что продлевает эффективный период полувыведения средства (Altamura et al., 1994). Это значит, что для достижения его стабильного уровня в сыворотке крови потребуется 5–10 нед ежедневного приема и столько же — чтобы он вывелся из организма даже после резкого прерывания терапии. Прием лекарственных препаратов в течение первых 2 мес после внезапного прерывания даже месячного употребления флуоксетина в действительности происходит в комбинации с последним. Это может влиять на толерантность и исход. Также поинтересуйтесь о наличии каких-либо текущих нежелательных явлений, которые могут быть связаны с лечением, например поздней дискинезии (ПД).

Спросите о любых соматических методах терапии, с которыми пациенту приходилось иметь дело: электросудорожной терапии (ЭСТ), транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и стимуляции блуждающего нерва, чтобы выяснить соответствующие подробности. Не забудьте и о психотерапии, так как при оценке результатов пройденной фармакотерапии необходимо учитывать и ее вклад. Если пациент не может назвать психотерапевтическую методику, как чаще всего и бывает, попросите его описать, в каких условиях и как часто проводились сеансы, как происходило взаимодействие, отдачу от терапевта — это поможет определиться. Узнайте у пациента, как он сам оценивает пользу и продолжительность этого лечения.

СЕМЕЙНЫЙ ПСИХИАТРИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ

Выясните любую информацию, которая может касаться семейного психиатрического анамнеза. В том числе для вашей оценки могут оказаться важны неврологические и эндокринологические расстройства (которые мы обсудим позже). Соберите все возможные данные о психиатрических состояниях, по возможности попросив пациента поговорить со своими родственниками и анализируя информацию по принципу, предложенному выше. Как и всегда, не принимайте на веру точность семейных диагнозов или, получив интересующую вас информацию, не относитесь предвзято к вашему пациенту. Как и при оценке состояния пациента, описание актуальных симптомов у членов семьи, особенно в течение длитель-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ного времени, иногда может дать намного больше голословных диагнозов. Знать о наличии любых психиатрических нарушений у биологических родственников, как и о реакциях на любое лечение, включая нежелательные явления, бывает очень полезно.

Кроме того, важно знать, нет ли в анамнезе зависимости от поверхностно-активных веществ (ПАВ). Употребляла ли мать пациента рекреационные наркотики во время беременности или наблюдалось ли у его родителя или опекуна какое-либо расстройство настроения или мышления, совпавшее с основополагающими этапами развития пациента? Прицельно поинтересуйтесь, не было ли в семье случаев самоубийства, самоповреждения и насилия. При прочих равных условиях отсутствие реакции на СИОЗС у нескольких биологических родственников может указывать на то, что для вашего пациента, возможно, лучше выбрать другой подход. Внезапное проявление психиатрических симптомов у человека среднего или пожилого возраста без психических нарушений в личном или семейном анамнезе должно побудить специалиста с особой тщательностью искать непсихиатрические медицинские первопричины.

ОЦЕНКА ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА

Подробная MSE (табл. 3.1) — это рабочий инструмент психиатра. Он включает многие, хотя и не все, симптомы, на основе которых мы можем поставить психиатрический диагноз, и составлен так, чтобы данными о них можно было плодотворно делиться с другими врачами, особенно психиатрами, и другими специалистами в области охраны психического здоровья. MSE можно воспользоваться на любом этапе начальной и последующей оценки, однако для полноценного обследования ее одной недостаточно. Из-за структурированного характера MSE ее проще всего заполнять ближе к концу обследования, когда уже собраны более пространные разъяснения, но на каждый раздел потребуется определенное время.

Начните MSE с наблюдения за пациентом: обратите внимание на одежду и степень опрятности. Соотносится ли костюм пациента с симптомами, о которых он вам сообщил? При положительном ответе внешний вид больного поможет вам оценить степень выраженности симптомов. Человек в тяжелой депрессии, обремененный четырьмя детьми и работой с полной занятостью, до которой ему приходится час добираться от дома, скорее всего, будет выглядеть менее ухоженным — понятно, сколько усилий на это требуется. Диковинное одеяние пациента, занятого на консервативной работе, может стать еще одной подсказкой. Важно обратить внимание на зрительный контакт. Как ведут себя глаза пациента: опущены, бегают

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

по кабинету или уставлены на вас? Обычно мы ждем, что большую часть времени взгляд собеседника будет обращен на нас, изредка ускользая куда-нибудь в сторону. Также самое время оценить речь: не слишком ли она быстрая или медленная? Можно ли назвать ее осмысленной, с предугадываемой интонацией? Заметное промедление с ответами на вопросы (задержка речи) часто характерно для расстройств настроения, однако также встречается, если пациент испытывает слуховые галлюцинации и прислушивается к ним, прежде чем ответить. Быстрая речь, перебивающая специалиста, может указывать на ускоренное мышление, однако на данном этапе описывайте только саму речь.

Таблица 3.1. Оценка психического статуса

Внешний вид	Зрительный контакт, одежда, опрятность, двигательная активность
Речь	Полнота, скорость, интонация, задержка
Ориентация	Личность, место, время, обстановка
Память	Мгновенная, кратковременная, долговременная
Концентрация	Время
Тревожность	Субъективно
Настроение	Субъективно
Аффект	Объективные проявления настроения/тревожности и согласованность
Мышление	Связность, скорость
Содержание мыслей	Галлюцинации, иллюзии, бред
Самоповреждение и насилие	Суицидальные или гомицидальные мысли, планирование и намерение о самоубийстве
Критика	
Суждения	
Надежность	Требуется совместная работа

Проверьте, насколько пациент ориентируется в своей личности (может ли назвать свое имя), месте (где проводится опрос), времени (в том числе день недели, месяц и год) и обстановке (понимает ли он, что у вас за беседа и зачем она нужна). Прежде чем перейти к следующему этапу, мягко, но настойчиво добейтесь четких ответов. Пациенты с деменцией часто стараются как можно сильнее запутать разговор и, убеждая вас, что все знают, не говорят ничего конкретного. Как уже упоминалось, эту часть

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

опроса крайне важно проводить без родственников и других людей, которые могут ответить за больного.

Если вопросы касаемо памяти не были проработаны при оценке главной жалобы, этим нужно заняться сейчас. Так, от субъективного тестирования памяти можно перейти к более стандартизированному, используя несколько хорошо известных техник: запоминание слов, последовательное вычитание и повторение цифр. Приступая к запоминанию слов, объясните правила теста и затем сообщите пациенту три-четыре случайных слова, например «яблоко», «звонок» и «конверт». Попросите его повторить эти слова за вами, а затем скажите, что попросите назвать их позже. Нелишним будет записать их, чтобы не забыть самому, и отметить время. Продолжайте опрос; спустя 3 мин, а затем через 5 мин спросите у пациента те самые слова, ничего не подсказывая и не комментируя правильность ответов до завершения теста.

Последовательное вычитание чисел обычно начинают с просьбы отнять 7 от 100 (и получить 93), затем 7 от полученной разности (86), 7 от нового результата (79) и так далее, пока ответы не закончатся. Записывайте каждый новый результат. Спустя 2 мин остановите пациента. При отсутствии ошибок памяти задача успешно решается в установленный срок. Отличайте *математические ошибки* от *ошибок памяти*, ведь здесь мы проверяем именно ее. Например, пациент ответил 100, 93, **85, 77**, 70, 63, 55, 47, 40, 33, **25, 17**, 10, 3. Обратите внимание: несмотря на то что выделенные ответы математически неверны, все еще соблюдается порядок и взаимоположение — пациент не растерялся, а просто обсчитался. Тем не менее ответы вроде «100... вычесть что?... 93 [медленно]... 86 [пауза]... **84**, 77 [пауза]... 54, 46, 37..., 30...» до истечения времени, да, указывают на арифметические просчеты, однако здесь важнее потеря места: пациент не может вспомнить предыдущий результат, что свидетельствует о нарушениях памяти. Ничего не подсказывайте пациентам до истечения 2 мин — ни правил задания, ни того, где они остановились. Если пациенту сложно отнять 7 от 100, попробуйте попросить его отнять 3 от 25 и следуйте тем же принципам.

В качестве еще одного скринингового теста на мгновенную память часто используют повторение цифр. Прежде чем начать, объясните пациенту правила и приведите пример: «Я собираюсь назвать последовательность цифр, а после того, как закончу, попрошу вас повторить их в том же порядке. Например, когда я говорю «1–2–3», то прошу вас повторить «1–2–3». Каждый раз я буду добавлять по новой цифре». Перечисляйте последовательности цифр ровным голосом, выдерживая между ними паузу где-то в секунду, а затем попросите пациента воспроизвести их в том же порядке. Напомните пациенту дождаться, пока вы закончите, а только потом приступать, потому что иначе вас, скорее всего, перебьют. Начните с трех цифр, добавляя по од-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ной каждый раз, пока пациент не ошибется — обычно это происходит на 6-й или 8-й цифре. Важно называть цифры в так называемом случайном порядке, потому что то, что вы придумываете спонтанно, скорее всего, будет подчиняться скрытому шаблону, который пациент также считает, а это сводит пользу теста на нет. В табл. 3.2 приведены числа в случайном порядке, однако вы можете найти или сгенерировать подобные последовательности сами или при помощи возможностей современной электроники. На каждом этапе добавляются новые позиции. После первой ошибки полезно повторить задание с новой последовательностью той же длины. Завершите тест, когда пациент сможет правильно назвать семь цифр или дважды ошибется в повторении более коротких последовательностей.

Таблица 3.2. Случайная последовательность для повторения цифр

3–7–2–1–9–5–8–4–6–7–5–3–7–6–4–2–9–1–5–8–2–7–1–6–4–3–9–2–4–1–9–7–6–3–5–2–9–1–7–4–9–6–2–4–1–7–2–5–8–1–4–7–3–8–2–7–9–3–4–8–2–7–3–8–1–7–5–9–8–5–2–4–1–3–7–4–6–1–5–3–8–6–4–9–1–5–7–2–8–4

Затем выполните с пациентом то же самое задание, но *в обратном порядке*: «Сейчас я сообщу новую последовательность цифр, но теперь попрошу вас повторить их в обратном порядке, или наоборот». Например, если я говорю «1–2–3», вы должны ответить «3–2–1». Как и в прошлый раз, я буду каждый раз добавлять по одной новой цифре». Подробная вводная инструкция существенно сэкономит вам время в будущем. Обычно такой тест включает 4 цифры и оценивается так же, как и повторение в обычном порядке. Лучше не сообщать пациенту результаты теста до его окончания; если тот спросит, просто подбадривайте и поддерживайте его, не называя точные ответы.

Если, не справившись с тестами, пациент расстраивается и чувствует себя смущенным, заверьте его, что эти проверки проводятся только для того, чтобы выявить любые проблемы, с решением которых вы могли бы помочь, поэтому вам, безусловно, обоим важно, чтобы они вскрылись при оценке. Вы удивитесь, насколько много людей всеми силами стараются скрыть свои нарушения, даже когда проходят обследование для получения выплат по нетрудоспособности. Лучше провести эту часть опроса ближе к его завершению, так как из-за плохих результатов пациент может закрыться от дальнейших вопросов.

Для проверки состояния долговременной памяти может потребоваться информация, которой вы не владеете. Можно спросить пациента, какую начальную школу он посещал, или назвать конкретного учителя, но, если экзаменатор не знает ответа, слишком велика вероятность конфабуляции (произвольного выдумывания ответов). То же самое касается вопросов

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

по типу «чем вы вчера ужинали». Некоторые специалисты просят пациентов назвать состав действующего правительства, чтобы оценить ориентацию, а другие могут попросить перечислить чиновников (например, президентов США) в обратном порядке, тестируя таким образом долговременную память. И хотя может случиться так, что перед поверкой пациент прочел книжку с этой информаций, скомпрометировав таким образом результаты, такой тест все равно будет в какой-то мере полезен. Понадеявшись только на вопросы о личных данных, экзаменатор может зайти в тупик, поэтому выручить могут сведения, находящиеся в свободном доступе.

Повторный разговор о тревожности в рамках MSE будет гарантировать получение этой информации, и хотя, скорее всего, она уже упоминалась в главной жалобе, здесь можно подробнее описать и разобрать проблему. Если подобные симптомы уже были тщательно изучены при работе с главной жалобой, дополните данные конкретными вопросами о фобиях и их избегании, особо выделив социофобию, симптом, свойственный одному из самых распространенных психиатрических диагнозов (Kessler et al., 2005). Она может включать боязнь публичных выступлений и социальных контактов, поэтому поинтересуйтесь и тем и другим.

Далее в MSE идет оценка настроения и аффекта. Она также должна быть очевидна исходя из главной жалобы, так как расстройства настроения встречаются довольно часто, однако при многих формах психоза настроение находится вне контекста и могут потребоваться особые вопросы. В случае алекситимии (неспособности определить субъективное настроение) можно высказать осторожные предположения, убедившись, что не вы решаете за пациента. Новым членам Общества анонимных алкоголиков обычно предлагают начать с формулировок «счастлив, зол, печален, рад». Пациентам, не привыкшим прислушиваться к себе и описывать свое настроение, может подойти такой подход. В рамках MSE кратко выясните, что пациент сам думает о своем настроении, а затем опишите аффект или то, каким его настроение видите вы. Аффекты оценивают по двум основным признакам: согласованности с субъективным настроением и диапазону. Например, если пациент, подхихикивая, описывает смерть родителя и печаль от своей потери, согласованности нет. Тогда мы говорим о *неадекватном аффекте* — несоответствии контекста субъективным ощущениям. Аналогично у человека, радующегося повышению на работе или новым отношениям, отсутствие улыбки, постное лицо и слезы на глазах также указывают на неуместный или неадекватный аффект. Здесь *неадекватность* относится к степени соответствия настроения и аффекта, а не выводам о чувствах или поведении пациента.

Диапазон аффекта означает степень и масштаб выражения. Нас не удивит, если у человека, выигравшего 2$ в лотерею, немного улучшится на-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

строение, а вот чересчур восторженная и неправдоподобная эйфория после такого скромного выигрыша выходит за рамки ожидаемого диапазона. Чрезмерные гнев, плач, крик, похвала или критика, которые интуитивно не вписываются в ситуацию, экзаменатор может отнести к *экспансивным* реакциям, а если в течение короткого времени, например, соответствующего опросу, пациент кидается из крайности в крайность, — к *лабильным*.

После настроения и аффекта оцените процесс и содержание мышления. *Процесс мышления* описывает то, как мысли связаны между собой, а *содержание мышления* — о чем эти мысли. К аномалиям мыслительного процесса можно отнести излишнюю детализацию, ускоренные (скачущие) мысли, потерю ассоциативных связей и резонерство. Люди с *излишней детализацией мышления*, часто встречающейся при психозе и деменции, слишком подробно описывают прошлые события, так что у вас постоянно возникает соблазн ответить за них, чтобы наконец добраться до сути, потому что кажется, что сами они не дойдут до нее никогда. Скорее всего, так будет продолжаться на протяжении всего интервью. После выявления у пациента такой особенности вам придется мягко подталкивать и перенаправлять его, чтобы вовремя завершить оценку.

Потеря ассоциативных связей, резонерство и вихрь идей представляют собой непрерывный процесс, причем последнее явление — самая яркая его форма. Мы привыкли, что мысли как-то связаны друг с другом: если кто-то упоминает, как вчера зашел на почту, мы предполагаем, что следующее утверждение будет как-то связано с предыдущим. Если следующая фраза совершенно не относится к делу, можно говорить о *вихре идей:* «Я был на почте. У меня синяя машина. Нужно бы поесть. Как вас зовут? Моя дочь заболела». В крайней форме такое явление называют «словесной окрошкой», так как слушателю не удается уловить никакой связи между случайными словами, например «банк», «латук», «аэроплан», «кошелек». При *резонерстве* мысли логически связаны, однако так и не приводят к исходному логическому выводу: «Я отправился к врачу, чтобы обсудить свое настроение; в больнице наняли новую регистраторшу. Она напоминает мне актрису, ту, что снималась в фильме, который у всех на слуху. Я люблю фильмы, но в последнее время так много смотрю телевизор. Как вам новые телешоу?» Потеря ассоциативных связей — легкая форма такого отсутствия логики в потоке идей: связь все же можно проследить, и пациент вроде бы придерживается более стройного курса, однако все равно не может быстро добраться до сути.

Скачки мыслей — один из тех психиатрических терминов, что чаще всего воспринимают неверно, наряду с *шизофренией* и *раздвоением личности*. Это понятие настолько размылось, что пациенты взяли его на вооружение и теперь используют для обозначения чего угодно. В качестве альтернативы можно использовать термин «*ускоренное мышление*», который,

https://t.me/medicina_free

возможно, позволит лучше понять, что же имеет в виду пациент. Это субъективное ощущение, которое вы должны услышать от пациента, потому что вы не сможете определить его со стороны. Об ускоренном мышлении может свидетельствовать быстрая речь, однако торопливо разговаривающие пациенты часто не знают, что скажут в следующую минуту: «Я говорю быстрее, чем думаю» — частая реплика. В то же время у пациентов с выраженной задержкой речи или промедлением перед началом разговора внутренний мыслительный процесс может быть крайне быстрым, а медлят они потому, что поджидают удобного случая, чтобы подхватить его. Единственный выход — спросить напрямую; нужно прояснить этот момент окончательно, потому что это представляет собой важное диагностическое различие. Поинтересуйтесь у пациента, может ли он закончить одну мысль, прежде чем им завладеет следующая, — так вам обоим будет проще определиться с подходящим термином. Это опять же субъективный симптом; не подменяйте его своим собственным восприятием речи пациента.

Способность к абстрактному мышлению — еще одна мера оценки мыслительного процесса; для ее проверки пациентов традиционно просят объяснить значение пословиц или афоризмов. Тем не менее такое тестирование не обязательно окажется полезным, и на то есть несколько причин. Люди с интеллектом ниже среднего и недостаточным уровнем образования, скорее всего, будут трактовать пословицы буквально (Nippold et al., 1997; Sponheim et al., 2003), а из-за особенностей культурной среды пациенты могут воспринимать высказывания неправильно или просто механически запоминать их значения, что никак не позволит оценить их истинное абстрактное мышление (Chakrabarty et al., 2014; Cunningham et al., 1987). Поэтому, несмотря на применение пословиц в стандартной практике, следует интерпретировать результаты, внимательно учитывая контекст. В современном мультикультурном обществе экзаменатор должен быть точно уверен в заложенном скрытом смысле и представлять себе любые другие подходящие абстрактные значения. Еще одна подсказка, указывающая на способность пациента абстрактно мыслить, может проскользнуть в самом теле интервью: например, на вопрос «Что привело вас сюда?» он может ответить «Указатель». Часто такой ответ служит хорошим примером отсутствия абстрактного мышления.

Разобравшись с процессом мышления и описав его, пора приступать к содержанию мыслей. Об аномалиях содержания можно говорить, если в состоянии бодрствования у пациента возникают *иллюзии восприятия*, *галлюцинации* и *бред*, включая паранойю. Во сне ни один симптом не засчитывается. Иллюзии и галлюцинации, возникающие только при засыпании (гипнагогические), а также во время или сразу после пробуждения (гипнопомпические) тоже в большинстве случаев не относят к симптомам.

https://t.me/medicina_free

С точки зрения психиатрии *иллюзии* представляют собой искажения реальных сенсорных стимулов, например пациент может принять стул за животное — однако этот стул действительно существует. Иллюзии также могут деформировать звуки, прикосновения и запахи; обязательно поинтересуйтесь всеми четырьмя областями («Случалось ли такое, что какие-то звуки вы воспринимали иначе? Можете привести пример?»). Галлюцинации — это нарушения восприятия, возникающие без каких-либо сенсорных стимулов; например, пациент видит несуществующее животное в той области пространства, где ничего нет, слышит голоса, хотя никто не разговаривает, или замечает запах, которого на самом деле нет. Легче оценить галлюцинации, если они возникают прямо во время обследования, однако если пациент описывает их исходя из прошлого опыта, попытайтесь точно убедиться в отсутствии стимулов по характеру события, обстоятельствам или дополнительным фактам.

Помните, что галлюцинации, как и иллюзии, бывают не только зрительными или слуховыми: еще имеются тактильные и обонятельные. Иногда галлюцинации встречаются в комплексе: например, зрительные, слуховые и тактильные в виде прикосновения умершего родственника при пробуждении [если только это не обусловлено культурными аспектами — тогда мы не обязательно относим случай к аномалиям содержания мышления (Pellegrini and Putman, 1984)]. Каждый симптом может существенно повлиять на диагноз, поэтому крайне важно расспросить обо всех четырех областях. С первичными психиатрическими диагнозами мы склонны больше связывать слуховые галлюцинации, а обонятельные, тактильные и зрительные чаще относим к непсихиатрическим неврологическим заболеваниям, хотя в каждом случае галлюцинации могут быть любыми, особенно при остром делирии. Пациенты не всегда рассказывают или даже задумываются обо всех симптомах, поэтому врач должен сам задавать вопросы: «Вы когда-нибудь чувствовали, будто вас что-то касается, хотя в действительности этого не происходило?»

Бредовые идеи не затрагивают чувственные восприятия, а представляют собой мысли, не вписывающиеся в общепринятую картину реальности. Речь не идет о религиозных, политических или личных взглядах на жизнь. Бред противоречит общеизвестным фактам. Событие либо происходило, либо нет. Этот человек либо врач, либо нет. Как и с другими разделами MSE, необходимо убедиться, что симптом действительно существует, поэтому может потребоваться проверка информации. *Паранойя*, еще одна разновидность бреда, возникает, когда со стороны чего-то или кого-то пациент чувствует угрозу, несоразмерную с обычными рисками. Это могут быть люди или организации, которые тем или иным образом шпионят за пациентом и причиняют ему вред, нанося ему телесные повреждения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

или срывая планы. Есть разные степени бреда: больные *с идеями отношения* считают, что посторонние люди, возможно, говорят о них, тогда как пациенты *с бредом отношения* уверены в этом.

Бред обычно классифицируют и дальше, считая, что это поможет в диагностике, например для дифференциальной диагностики мании и шизофрении. Некоторые врачи разделяют бредовые идеи и фантастический бред: тогда к первым можно отнести любую паранойю («Эти люди преследуют меня»), к последним — самые необычные из них («Марсиане ставят мне специальные пломбы, чтобы через них я общался с английской королевой»). Сегодня делать на этом акцент, судя по всему, менее полезно с точки зрения клинической практики (Mojtabai and Nicholson, 1995), хотя осведомленность о наличии бредовых идей и их содержании часто помогает обезопасить окружающих и самого пациента от их последствий.

Суицидальные наклонности необходимо оценивать при каждой встрече с пациентом, не делая никаких исключений, даже если это кажется нелепым. Неопытные врачи не любят затрагивать тему самоубийства, опасаясь, что натолкнут пациентов на мысли об этом. Напротив, некоторые пациенты ждут, чтобы их спросили; люди с подобными переживаниями часто испытывают облегчение, когда им выпадает шанс с кем-то поговорить об этом, — не все готовы затронуть такую сложную тему с семьей и друзьями. Задавая вопросы, помимо тщательности врачу следует проявить доброту и чуткость. Пациенты «со стажем», привыкшие, что на каждом приеме их будет ждать такой вопрос, оценят внимательность и заботу. Помните: не спросив о суицидальных мыслях, вы автоматически заваливаете II часть экзамена Американского совета по психиатрии и неврологии в аттестации по общей психиатрии — настолько это важно.

Опять же, на практике этот вопрос можно прямо задать на любом этапе опроса, что само собой разумеется, если он имеет отношение к главной жалобе или анамнезу перенесенных психиатрических заболеваний, хотя ничего не мешает поинтересоваться этим в рамках структурированного MSE, когда демонстрация суицидальных наклонностей у пациента неочевидна. Никогда ничего не додумывайте за больного. Из вопроса «Вас когда-нибудь посещали мысли о том, чтобы как-либо травмировать себя» вы узнаете только о его отношении к самоповреждениям, однако этого все еще недостаточно. Пациент может ответить отрицательно, а затем заявить: «Нет, но я думаю о самоубийстве». Еще раз: не перекладывайте ответственность на пациентов, доверяя им выбор информации, которую следует сообщить. Задайте четкий вопрос, посещают ли их мысли о суициде сейчас? Раньше? Подробно расспросите о любых попытках самоповреждения и о том, планировалось ли добиться летального исхода. Если пациент уже пробовал покончить с собой, узнайте, что именно он для этого предпринимал, и вы-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ясните все подробности, поинтересуйтесь, не осталось ли после попытки каких-либо постоянных телесных травм и других нарушений состояния здоровья и как пациент расценивает свою «неудачу» (Henriques et al., 2005). Здесь оценка текущего суицидального риска необходима не только для поддержания терапевтического альянса — она также позволяет психофармакологу понять, насколько безопасно назначать пациенту медикаменты.

Пытаясь проследить вероятность самоубийства у лиц с суицидальными наклонностями, обычно ограничиваются летальностью и быстротой выбранного метода (выстрел из пистолета или прыжок с моста — высокая вероятность, передозировка лекарствами или порезы ножом — низкая)[1], хотя важно учитывать картину в целом (Brown et al., 2004). Женщина, которая заводит свой автомобиль с бензиновым двигателем в закрытом гараже за 20 мин до привычного возвращения семьи, и некто, проделывающий то же самое спустя 30 мин, как домашние *уехали* на работу или учебу, рискуют на совершенно разном уровне. Наряду с обработкой научных данных, при оценке риска смертельного исхода врач должен руководствоваться всеми своими знаниями, опытом и логикой. Также учитывайте, что тревожность, ажитация, импульсивность и агрессивность больше коррелируют с самоубийством, чем депрессивное состояние, поэтому требуют особо тщательной оценки (Simon et al., 2001). Опрашивая юных пациентов, важно уделить внимание эпизодам буллинга — по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (2014), среди молодежи, подвергавшейся издевательствам, относительно высок риск самоубийства.

Недавние исследования позволили сформулировать несколько вопросов, которые могут оказаться особенно полезными при оценке летальности. У молодых людей, подтверждающих: 1) текущие мысли о том, что лучше было бы умереть; 2) желание умереть и 3) суицидальные мысли наряду с 4) уже совершенными попытками самоубийства, риск суицида крайне высок (Horowitz et al., 2012). Просто размышления о преимуществах добровольной смерти или самоповреждения указывают на повышенный риск суицидальных попыток и смерти в итоге, но, если, по словам пациента, он думает об этом бóльшую часть дня или ежедневно, вероятность попыток возрастает до 91% при любом уровне частоты попыток (Simon et al., 2013). Если пациент выражает мысль, что лучше было бы умереть, можно говорить о повышенном риске. Поэтому полезно задавать эти вопросы на каждом приеме.

Самоповреждения следует рассматривать отдельно от темы самоубийства. Спросите пациента, занимался ли он когда-нибудь несмертельными

[1] Данное утверждение актуально для США, где использование огнестрельного оружия — безусловный лидер среди способов суицида. В России наибольший риск — самоповешение и суицидальное отравление лекарствами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

самоповреждениями или без цели умереть, и поинтересуйтесь, что спровоцировало такое поведение, когда и насколько давно это произошло. Спросите, как пациент чувствовал себя после этого инцидента, и выясните любые методы, которыми тот пытался избавиться от такого поведения. Обращали ли на это внимание на психотерапии? Также поинтересуйтесь, не посещали ли больного мысли о насилии и не совершал ли он в прошлом насильственных действий, не забывая, что из обсуждения гомицидальных идей, намерений и поведения может выпасть насилие более слабого уровня. «Вы когда-нибудь каким-либо образом хотели причинить вред другому человеку?» Всегда уточняйте, идет ли речь о конкретной жертве, и принимайте решение о том, грозит ли этому человеку опасность и насколько важно его предупредить.

Завершите MSE общей оценкой финальной триады: критики, суждений и надежности. Здесь все довольно субъективно, поэтому следует опираться на самые непредвзятые данные из возможных. *Критика* показывает, насколько пациент осознает ситуацию: сейчас он проходит обследование из-за возможного нарушения своего психического состояния и у него могут выявить проблему. Больные с параноидальным бредом могут понимать, что не все их мысли до конца верны и они нуждаются в помощи. Для образования крепкого терапевтического альянса с пациентом должный уровень критики обычно обязателен, поэтому крайне важно оценить его перед планированием лечения. Также критика важна в контексте юридических последствий, которые влечет за собой подписанное информированное согласие. В ходе взаимодействия с пациентом можно составить исчерпывающее впечатление о степени критики, хотя необходимо мониторить его и во время лечения.

Суждения — тоже нечто такое, что возможно уловить после сбора подробного анамнеза, хотя существуют и классические методы более объективного разбора. Опишите ситуацию, в которой пациент нашел на дороге запечатанное письмо, готовое к отправке, или кошелек, и поинтересуйтесь, как бы он поступил — конечно, большинство знают «правильные» ответы. Хотя это скорее может обернуться игрой «О чем я думаю», чем настоящей оценкой суждений. Поэтому опять же субъективная оценка деталей из анамнеза пациента будет лучшим выходом.

Надежность — это мера вероятности того, что пациент был с вами честен и предоставил верную информацию. Если вы сомневаетесь в этом и не можете запросить подтверждение со стороны, придется полагаться на интуицию, однако помните, что все это влияет на формирование терапевтического альянса. Степень готовности пациента к совместной работе, которую не всегда включают в MSE, часто полезно не только оценить, но и зафиксировать.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ОБЩИЙ МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ И ОБЗОР СИМПТОМОВ

Невозможно провести грамотное психиатрическое обследование без глубокого общего медицинского анамнеза и обзора симптомов (табл. 3.3). Психиатры обязаны знать общую медицину *и* психиатрию; мы не можем закрыть глаза на первую только потому, что практикуем вторую. В редких, но подтвержденных случаях перемежающаяся порфирия и тиреотоксикоз могут стать причиной острого психоза (Ugwu et al., 2016). Вплоть до 10% деменций обратимы с медицинской точки зрения (Clarfield, 2003). Эффективность антидепрессантов может зависеть от состояния щитовидной железы (Berent et al., 2014). Пока в исследованиях изучают эффективность применения статинов для улучшения когнитивной функции у одних пациентов, они также могут вызывать обратимые нарушения памяти и концентрации у других (Schultz et al., 2018).

Выясните дату последнего физикального осмотра пациента, узнайте, кто его проводил, и по возможности постарайтесь получить копию результатов. Бывает, что с этого момента прошло слишком много времени, — тогда подумайте о направлении к специалисту и запросите полученные данные, если не будете осматривать пациента самостоятельно.

Нельзя слепо довериться тому, что врач, который направил к вам больного, уделил должное время, чтобы выяснить полную картину состояния здоровья пациента, или был достаточно компетентен для этого. Мы также не можем быть уверены, что пациент был откровенен со своим постоянным лечащим врачом, например, из-за стеснения рассказать о чем-то. Нередки ситуации, когда пациенты, направленные для оценки на СДВГ, не сообщают своему врачу о частом употреблении марихуаны, а затем, спустя месяцы воздержания, их концентрация приходит в норму.

Следовательно, помимо главной жалобы, анамнеза перенесенных психиатрических заболеваний, семейного психиатрического анамнеза и MSE, хороший психофармаколог *обязан* составить полный медицинский анамнез и медицинский обзор симптомов. Обзор можно с легкостью интегрировать в медицинский анамнез, уточняя наличие конкретных симптомов во время обсуждения разных областей в целом. В последующих опросах медицинский анамнез и обзор симптомов можно сократить, однако при первой оценке важно собрать максимально полные данные. С опытом в большинстве случаев вы научитесь выполнять все это менее чем за 10 мин.

Осмотр каждого нового пациента начинайте с взвешивания и измерения кровяного давления. Проверяйте вес больного на каждом приеме, если только у вас нет веской клинической причины этого не делать (как в случае

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.3. Общий медицинский анамнез и обзор симптомов

Внешний вид	Кровяное давление и вес
Рождение и развитие	Перинатальные осложнения, задержки, расстройства обучения
Перенесенные соматические заболевания	Включая телесные травмы (особенно головы), хирургические вмешательства, злокачественные новообразования, инфекции
Аллергии	На лекарства и еду
Принимаемые лекарственные средства	Отпускаемые по рецепту и безрецептурные, включая те, что используются по мере необходимости
Злоупотребление ПАВ	Алкоголь, никотин, кофеин, легальные и нелегальные наркотики
Неврологический статус	Потеря сознания, нарушения мозгового кровообращения, судороги, головные боли, память, моторика, чувствительность, равновесие, походка, тремор, зрение, слух, обоняние
Эндокринологический статус	Сахарный диабет, гипогликемия, уровень тиреоидных и паратиреоидных гормонов
Сексуальная сфера	Влечение, возбуждение, эрекция, эякуляция, оргазм, активность, заболевания, передающиеся половым путем
Менструация и беременность	Менархе, беременности/роды/аборты, последний менструальный цикл, контрацепция, планирование беременности
Состояние сердечно-сосудистой системы	Включая блокаду сердца и аритмии, тромбоз глубоких вен
Состояние дыхательной системы	Включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кашель
Состояние желудочно-кишечного тракта	Глотание, тошнота, диарея, запор, заболевания печени
Состояние опорно-двигательного аппарата	Переломы, минерализация костной ткани
Гематологическая картина	Анемия, кровотечения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

пациентов с расстройствами пищевого поведения). Хотя даже в этом случае вес можно измерить, например, так, чтобы пациент не видел шкалу. Никогда не допускайте возможность назначения стимуляторов, собственноручно не измерив пациенту кровяное давление, так как к самым частым побочным воздействиям этих препаратов на сердечно-сосудистую систему относятся повышенное давление и учащенный пульс, которые часто никак себя не проявляют (Hammerness et al., 2011). Подготовка и внимательность многих медицинских работников оставляют желать лучшего, поэтому нельзя рисковать безопасностью пациента, слепо доверившись их записям. Кроме того, электронные девайсы не всегда надежны. Девайсы, измеряющие давление в районе пальца или запястья, сплошь и рядом ошибаются, и хотя устройства с манжетами на предплечье могут оказаться точными, в действительности продукция совсем немногих производителей была официально признана таковыми (Parati et al., 2008). Если вы не уверены в квалификации медицинского персонала или точности любого электронного тонометра, возьмите калиброванное аналоговое устройство. Возьмите за правило на любом приеме перепроверять кровяное давление у всех пациентов, принимающих стимуляторы, а также в тех случаях, когда повышенное или пониженное давление относится к побочным эффектам или сопутствующим состояниям, при необходимости добавьте ортостатические измерения. У пациента, ранее не страдавшего гипертензией, при первом измерении тонометр может показать 180/100. У такого пациента стимуляторы могут спровоцировать острое нарушение мозгового кровообращения.

Перейдите к истории рождения пациента, узнайте, как проходили роды у его матери. Наблюдались ли какие-либо осложнения в перинатальный период? Постарайтесь выяснить как можно больше информации; иногда пациенту нужно обратиться к семье за подробностями. Все перечисленное касается и истории развития. Вы даже можете спросить, «вовремя ли» пациент пошел и заговорил. Посещал ли он, например, логопеда? Если да, с какой проблемой к нему обращался? Были ли занятия эффективными?

Отдельно спросите о любых признаках или диагнозах расстройств обучения, дав пациенту понять, что они напрямую не связаны с уровнем интеллекта и встречаются достаточно часто. Опять же, если был разговор о СДВГ или гиперактивности, узнайте, кто предположил диагноз, как проявлялись проблемы, в каком возрасте, какие оценки проводились, какой именно специалист обследовал и лечил пациента, к какому исходу удалось прийти?

Разумеется, обо всех перенесенных или текущих соматических заболеваниях нужно спросить до обзора симптомов, стараясь выяснить как можно больше деталей, включая назначенное лечение или его отсутствие, успехи, неудачи и степень приверженности. Все это может очень при-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

годиться при последующей оценке эффективности ранее пройденного психиатрического лечения. Например, антидепрессанты могли перестать действовать из-за временного гипотиреоза, совпавшего с периодом приема препаратов.

Подробно расспросите о любых аллергиях (пищевой, на средовые факторы и лекарственной). Постарайтесь отделить привычные аллергические реакции от побочных эффектов и других нежелательных явлений. Пациенты часто принимают тошноту за аллергию. Истинные аллергии обычно сопровождают сыпь, отек (эдема), затруднения с дыханием (одышка) или суставные боли (артралгия). Убедите пациента в том, что вы не собираетесь назначать ему это «нехорошее лекарство», однако вам нужно составить представление о соответствующих медицинских процессах. Определите, требовалось ли какое-либо лечение для купирования нежелательного явления, случалось ли ему повторно принимать препарат, к чему это привело. Затем вам нужно составить список всех принимаемых в настоящее время медикаментов независимо от целей и причин, включая любые добавки, уточнив, насколько четко пациент следует назначениям. Не забудьте препараты, которые принимаются время от времени. Для психиатрической оценки особенно важны стимуляторы вроде деконгестантов (в частности, псевдоэфедрин[1]) и безрецептурные сиропы от кашля (декстрометорфан или псевдоэфедрин[1]), о чем мы еще поговорим в главе 9. Поинтересуйтесь, были ли у пациента нежелательные симптомы, вызванные приемом любого из этих препаратов, и подробно зафиксируйте его ответ (например, «психоз после приема декстрометорфана»). Пациенты не всегда владеют этой важной информацией, даже если пришли за вторым мнением о медикаментозном лечении, поэтому выводы стоит отложить до получения полной картины. Ни при каких обстоятельствах не опирайтесь на догадки пациента.

Подробно расспросите об употреблении любых алкогольных напитков, стараясь выяснить фактическое количество вместо пресловутого «бокала вина за ужином», а также возраст начала употребления алкоголя, какое именно спиртное пьет пациент и как оно на него влияет, включая ощущения следующего дня. То же самое касается никотина (в любом виде, включая вейпинг, кретек и электронные сигареты), а также всех незаконных и рекреационных наркотиков. Выясните, какое вещество употребляет пациент, в каких количествах, насколько часто и как он чувствует себя во время приема и после него. Уточните годы, в которые больной злоупотреблял ПАВ, так как это может сыграть ключевую роль в понимании последствий для развития (Lydon et al., 2014). Задавайте каждый новый

[1] Препарат запрещен для применения в Российской Федерации.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

вопрос сами, не полагаясь на рассказы и выводы пациентов о пользе, вреде или проблемах употребления. Никогда не приравнивайте легальные вещества к безопасным и не забудьте поинтересоваться употреблением каннабиса в пищу. Бывает, что один из членов семьи приобретает какой-то съедобный продукт с каннабисом в составе, а потом угощает ни о чем не подозревающего родственника; из вашего вопроса должно быть понятно, что есть и такая вероятность.

Также коснитесь темы кофеина, не забывая, что люди потребляют его в разных формах: кофе, чай и все виды шоколада, в том числе белого. В так называемых продуктах без кофеина он все еще остается: в среднем в кофе без кофеина остается около 10% последнего, а в более темном обжаренном декофеинированном напитке, например французском эспрессо, содержится меньше, хотя многое зависит от обработки и подачи напитка (McCusker et al., 2006). Все это может повлиять не только на диагностику, но и на успех лечебного исхода, о чем мы поговорим в 9-й главе. Здесь также не забудьте выяснить точное количество каждого продукта и периодичность его употребления.

К одной из самых важных тем, касающихся здоровья пациента, относятся любые травмы головы или мозга. По многим причинам эта тема считается одной из самых сложных для обсуждения. Пациенты часто приравнивают травму головы к «повреждению мозга», которого стесняются. Известно, что повреждения мозга часто связаны с неврологическими и психиатрическими симптомами, способными повлиять на психическое состояние и поставить под сомнение безопасность лечения, которое мы можем назначить. Необходимо прорабатывать это вопрос до тех пор, пока не удастся собрать достаточное количество предельно ясной информации. Здесь также, возможно, придется обратиться за помощью к семье или запросить медицинские карты с данными о пройденных обследованиях и лечении. Случается, что семья «оберегает» пациента от воспоминаний о полученной в детстве телесной травме, утаивая важные детали, но сейчас готова ими поделиться для пользы дела.

Оценивая повреждения головы, внимательно отнеситесь к терминологии. Нам нужно выяснить, не получал ли пациент какие-либо удары по голове, даже если они казались незначительными. Это также касается аварий, занятий спортом и разных повседневных эпизодов вроде ударов головой о полочку или крышку багажника. Если речь идет о дорожно-транспортном происшествии, сработала ли подушка безопасности? Был ли велосипедист в шлеме во время падения? Выясните, каким спортом занимался пациент, в каком возрасте, насколько профессионально и каков был риск получить травму головы во время занятий (например, это могли быть бокс, регби, лакросс, американский и канадский футбол и пасы головой в футбо-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ле[1]). Кроме того, важные сведения можно почерпнуть из рассказа об опыте и обязанностях в рамках военной службы.

Само собой, многие события действительно окажутся незначительными и не требующими подробного изучения, однако с ходу понять это непросто. Пациент может упорно и не один раз отрицать наличие ударов по голове в анамнезе, а на вопрос о потере сознания ответить: «Ах да, у меня было сотрясение мозга и я упал в обморок, но ничего страшного не случилось». К счастью, в обществе все больше узнают о травматических повреждениях мозга, поэтому мы можем надеяться, что рост осведомленности о такой важной с клинической точки зрения проблеме поможет нам в обследованиях и лечении.

Если травма головы подтвердилась, выясните как можно больше информации о ней: узнайте, проводилось ли обследование в отделении неотложной помощи, где часто используют компьютерную томографию без контраста; кем и где оказывалась помощь больному — бригадой скорой помощи на месте или врачом в своем кабинете? А может, это был спортивный доктор или тренер на скамейке запасных или в раздевалке? Постарайтесь выяснить уровень квалификации специалиста, который проводил оценку(-и), уточните, консультировал ли пациента невролог. Сколько времени прошло с момента происшествия до обследования(-ий), включали ли они визуализационные исследования? На компьютерной томограмме из отделения неотложной помощи может не быть ничего примечательного, а вот магнитно-резонансная томография с контрастом, проведенная 3 нед спустя, может показать рубцевание, так как прошло достаточно времени, чтобы воспалительный процесс успел изменить ткань. По возможности запросите копии любых заключений и снимков от соответствующих учреждений, пациента или даже его семьи. Попытайтесь выяснить, не беспокоили ли после травмы какие-нибудь временные или постоянные нарушения.

Пациентам может показаться, что эти вопросы не стоят такого пристального внимания, хотя отсутствие этой информации может привести к катастрофическим последствиям. Например, одна пациентка упорно отрицала какую-либо закрытую травму головы, однако спустя неделю приема СИОЗС у нее случился припадок. Сделали снимок, на котором обнаружили рубцевание в височной области, и в конечном счете больная призналась, что попала в дорожно-транспортное происшествие, которое и послужило причиной закрытой травмы головы, — она скрыла ин-

[1] Согласно современным данным, выполненные по всем правилам пасы головой скорее приведут не к долгосрочным повреждениям мозга, а к закрытым травмам головы, полученным при отработке этого приема и в самой игре (Bunc et al., 2017) (*Примеч. авт.*).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

формацию об этом, так как лишение прав могло привести к проблемам на работе. Никакой вины врача в случившемся не было — он скрупулезно расспросил о травме и был введен в заблуждение; результат оказался плачевным для самой пациентки, хотя его можно было предотвратить, просто честно все рассказав. Как и здесь, информации все еще может не быть, однако врач не должен оставлять попыток заполучить ее.

Как и в случае с закрытыми травмами головы, следует расспросить о любых нарушениях сознания или обмороках, выяснив все подробности. Определите, действительно ли пациент терял сознание или лишь был близок к этому. Проанализируйте предпосылки, возможные причины и описания. Узнайте, видел ли кто-нибудь, как это произошло, и ознакомьтесь со свидетельствами очевидцев. Зафиксируйте продолжительность и последствия каждого обморока вроде постикальной депрессии или двигательной слабости. Уточните, сталкивался ли пациент с недержанием кала или мочи, что бывает во время припадков. Отдельно спросите о том, ставили ли ему официальный диагноз, перечислив при необходимости возможные варианты. Выясните, как часто могли происходить припадки и все относящиеся к делу подробности. Поинтересуйтесь, какое обследование пациент проходил (если таковое было) и какой именно специалист с ним работал. Снимали ли электроэнцефалографию, когда, сколько раз? Прибегали ли к прерыванию сна, видели ли пациенты вспышки перед глазами, вводили ли им электроды через нос? Как долго снимали электроэнцефалограмму, особенно в наше время, когда все чаще стали встречаться 24- и 72-часовые исследования? Проводили ли визуализационные исследования? Если да, какие именно, с контрастом или без? Выясните, знает ли пациент о результатах, и по возможности запросите их. Неграмотные обследования и выводы о потере сознания и даже диагностированных припадках в медицине отнюдь не редкость, поэтому звание самого заинтересованного врача здесь по праву присуждается психиатру; к нам часто поступают трудные пациенты, которые до этого посещали множество врачей без какого-либо результата.

Люди часто жалуются на головные боли, которые к тому же выделяют среди самых распространенных нежелательных явлений в клинических испытаниях. Важно обсудить вопрос головных болей на первом приеме, до начала лечения. Попросите пациента называть фактические симптомы, а не диагнозы. Даже медицинские работники под *головными болями напряжения* могут подразумевать множество совершенно разных вещей, а у обывателей та же проблема со словом «*мигрень*». Если пациент для описания своей головной боли использует диагностический термин, уточните, сам он его выбрал или это диагноз, поставленный врачом. Помимо описания обстоятельств и определения частоты, тяжести, предвестников

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

и удачных и неудачных методов лечения, обязательно спросите об аурах, чтобы их можно было отличить от остальных галлюцинаций. Скорее всего, вам придется самостоятельно решить, насколько ощущения пациента соответствуют мигрени.

Продолжите сбор неврологического анамнеза, расспросив о любых других диагнозах, включая проблемы с памятью, двигательной функцией или чувствительностью, которые сами по себе также могут навести на мысль о неупомянутом остром нарушении мозгового кровообращения. Конечно, память оценивают в рамках MSE и разбора главной жалобы (эти моменты мы уже осветили), однако при сборе анамнеза также следует обсудить все нарушения памяти, с которыми пациенту приходилось сталкиваться. При любых текущих проблемах с памятью, возможно, придется запрашивать дополнительную информацию из других источников, однако необходимо определить, насколько пациент ориентируется в ситуации и хорошо ли фиксирует информацию, наряду со всеми медицинскими объяснениями и исследованиями, результаты которых он знает. Опять же, в случаях истинной деменции эти трудности будут сведены к минимуму, однако в процессе различения истинной и псевдодеменции они неизбежны. В литературе для обозначения типов памяти используют совершенно разнообразные термины и определения, и к какому-то общему знаменателю прийти пока не удалось (Cowan, 2008). Как мы уже обсуждали, во время приема клинически целесообразно ориентироваться на три категории: мгновенная (обычно около 20–30 с, обычно менее часа), кратковременная (1–3 дня) и долговременная память — и использовать эти критерии для выявления нарушений кратко- и долговременной памяти (например, «Сложно ли вам удерживать что-то в памяти дольше 3 дней?»). Нелишним будет поинтересоваться конкретными функциями памяти: часто ли пациент кладет предметы не на место, забывает куда-то сходить, пропускает встречи или не может что-либо вспомнить, например имя. Впечатление о мгновенной памяти можно составить уже во время опроса и официального тестирования в рамках MSE. Оценка функции памяти важна как для диагностики, так и для мониторинга нежелательных явлений, хотя в главной жалобе такие проблемы могли не упоминаться.

Некоторые врачи, особенно первичного звена, предпочитают использовать краткую шкалу оценки психического статуса (Folstein et al., 1975), потому что среднестатистическому специалисту с ней проще работать. В нее входит кое-что из формальной MSE и тесты на речь, практические навыки и копирование рисунков. Деменцию предлагали соотносить с разным количеством баллов, хотя практически ни одна шкала не застрахована от ложных выводов. Сама по себе краткая шкала оценки психического статуса — полезный инструмент, однако не в состоянии заменить общую

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

клиническую оценку (Creavin et al., 2016). То же касается теста рисования часов, который с 1915 г. используют для скрининга когнитивных функций: пациента просят нарисовать циферблат, где стрелки показывают определенное время (Hazan et al., 2018). Как и в случае краткой шкалы оценки психического статуса, были разработаны различные рейтинговые шкалы, однако анализ показал, что наивысшую диагностическую ценность несет сочетание количественной/полуколичественной и качественной интерпретации (Spenciere et al., 2017).

Завершите неврологический анамнез оценкой чувства равновесия и походки, что очень важно как для диагностики, так и для мониторинга побочных эффектов. То же справедливо для диагностики тремора. Некоторые наши препараты влияют на мозжечковую функцию, поэтому при помощи исходной оценки мы сможем узнать о наличии этих побочных эффектов. Поинтересуйтесь, часто ли пациент падает, спотыкается или роняет вещи. Внимательно расспросите, наблюдалась ли у него дискинезия отмены, ПД или другие ее виды, зафиксируйте реакции на них или спровоцированную ими коррекцию лечения. Тремор — одна из самых неприятных физических проблем, с которыми могут столкнуться пациенты психиатра. Треморы не только мешают выполнять повседневные действия, например писать от руки или есть, но еще и заметны окружающим. Многие, обратив внимание на такую особенность, не могут удержаться от комментариев, что расстраивает пациентов. Скорее всего, больные захотят любыми способами минимизировать тремор, усугубившийся в ходе лечения или и вовсе вызванный им, поэтому до начала терапии лучше всего разработать предельно ясную и согласованную с пациентом тактику лечения. Иначе больные могут прекратить прием эффективного, безопасного и хорошо переносимого лечения, ошибочно посчитав, что тремор из-за него только усилился.

После нервной системы важно изучить состояние еще одной не менее важной — эндокринной. Существует огромное количество эндокринологических расстройств, которые могут вызвать психиатрические симптомы или повлиять на ход лечения, поэтому ничего нельзя упускать. Спросите о потоотделении, никтурии, изменениях веса и состояния волос и отдельно поинтересуйтесь, нет ли у пациента сахарного диабета или нарушений уровня сахара в крови, включая гипогликемию. Фактически гипогликемия встречается гораздо реже, чем пациенты сами ее себе диагностируют, поэтому всегда уточняйте, точно ли диагноз ставил врач при помощи глюкозотолерантного теста (Lev-Ran and Anderson, 1981). Еще будет полезным знать, не назначали ли пациенту гипогликемическую диету, а может, он уже соблюдает ее.

Коснитесь сексуальной сферы жизни пациента: влечения, возбуждения и оргазма, отмечая любые временные изменения. Женщин расспросите

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

про менструацию, в том числе обсудите любые изменения и психиатрические симптомы, которые в течение цикла могут проявляться по-разному. Поговорите о менархе, поскольку так можно выяснить важные для психиатрической диагностики сведения; то же касается менопаузы и перименопаузы, включая любое лечение (и завершенное тоже), все применявшиеся препараты и реакции на них — как соматического, так и психического характера. Соберите полный анамнез течения беременности, спросите о любых колебаниях в психическом здоровье и лечении в околородовой и послеродовой периоды вплоть до двух лет после родов. Спросите об используемых методах контрацепции, отметьте тип и дозы контрацептивов — скажем, прогестерон может влиять на стабильность настроения (Skovlund et al., 2016). Кроме того, некоторые из назначаемых нами лекарств могут взаимодействовать с оральными контрацептивами (Dutton and Foldvary-Schaefer, 2008). В частности, многие противосудорожные препараты могут снижать уровень эстрогена, из-за чего оральные контрацептивы с последним теряют эффективность, или другой пример: в присутствии некоторых оральных контрацептивов снижается концентрация ламотриджина (Sabers et al., 2003). Начало, прекращение или смена приема оральных контрацептивов сказывается на медикаментозной терапии не только из-за влияния на безопасность плода, поэтому эти данные нужно обновлять на каждом приеме. Всегда отмечайте и фиксируйте текущий метод контрацепции, даже если это не оральные контрацептивы, и дату последней (самой недавней) менструации пациентки.

Мужчин расспросите об изменениях мышечной массы и силы, веса, эрекции и эякуляции: это может оказаться полезным для диагностики и помочь при мониторинге исходов медикаментозной терапии. Пациентов с утренней эрекцией реже беспокоят низкий уровень тестостерона или эректильная дисфункция, вызванные фармакотерапией. Оценивая любой анализ уровня тестостерона, смотрите не только на общий, но и на свободный тестостерон, а также убедитесь, что сбор материала происходил в утреннее время с 8 до 10 ч, согласно принципам стандартизации в условиях суточных колебаний (Winters, 2016). В клинической практике не рекомендуется определять тестостерон в образцах слюны, несмотря на то, что этот метод любят исследователи (и слишком часто предлагают фармкомпании) (Wood, 2009). Возможно, определение уровня тестостерона напрямую не повлияет на диагностику, так как высокие показатели встречаются крайне редко, однако может оказаться полезным при разборе побочных дефектов, например эректильной дисфункции.

Среди самых важных эндокринологических заболеваний, влияющих на психический статус, выделяют нарушения работы щитовидной железы; благо сегодня у нас в распоряжении есть множество тестов для оценки

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ее состояния. По сути, больше всего нас интересуют пониженная (гипотиреоз) и повышенная (гипертиреоз) функции щитовидной железы и тиреоидит (часто называемый болезнью Хашимото). Иногда пациенты путаются в терминах, поэтому убедитесь, что под «гипертиреозом» они действительно имеют в виду повышенную функцию щитовидной железы и так далее. Опять же, не идите на поводу у догадок пациента; ищите подтверждения. Выясните, когда наблюдались дисфункции щитовидной железы, так как они способны влиять не только на симптомы, но и на исходы лечения. Оказалось, что тиреоидные гормоны могут изменять серотонинергическую и норадренергическую функции, что сказывается на симптомах аффективных расстройств и действии антидепрессантов (Mason et al., 1987; Whybrow и Prange, 1981). Важно учитывать, что любые нарушения работы щитовидной железы могут повлиять на результаты испытаний антидепрессантов или попытки выйти в ремиссию (Dayan and Panicker, 2013; Esposito et al., 1997). У многих пациенты просто измеряли уровень тироксина либо проводили тест поглощения трийодтиронина смолой, в отличие от куда более информативной оценки уровня тиреотропного гормона (ТТГ), и большинство из них никогда не проверялись на антитела к щитовидной железе, в частности антитиреоглобулин и антитиреопероксидазу. В результате у пациентов, которым так и не поставили диагноз, развивается тяжелый тиреоидит, что, в свою очередь, сказывается на психиатрической диагностике и лечении. Помимо вопросов о лабораторных исследованиях, узнайте, не находили ли во время физикального осмотра или ультразвукового исследования узлы и кисты. В разное время состояние щитовидной железы пациента может меняться от нормального до гипо- и гипертиреоидного, так что частый мониторинг его статуса важен как эндокринологу, так и психиатру.

За последние четыре десятилетия нормальный диапазон ТТГ заметно пересмотрели, о чем, к сожалению, до сих пор не знают многие врачи. Как нас и учили, мы представляем себе чересчур карикатурный образ нарушений работы щитовидной железы: у тревожного, худого, взвинченного пациента с экзофтальмом обязательно гипертиреоз, а тучный, вялый, с зобом, как у лягушки, больной обязательно страдает гипертиреозом. Все эти проявления были обычным делом полвека назад, до того как по уровню ТТГ научились диагностировать легкие и «субклинические» случаи, прежде чем они разовьются в крайнюю форму, однако сейчас такое встречается редко. Хотя мы, разумеется, не ратуем за диагноз исключительно на основе лабораторных исследований, минуя физикальную и клиническую оценки, это не дает нам права игнорировать любые аномалии в анализах с учетом последствий для своих пациентов.

Когда доступных и информативных лабораторных исследований еще не было, терапевты, основываясь на своем опыте, нередко назначали

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

тироксин для лечения вялости, которую сегодня мы бы могли принять за депрессивное расстройство и которая часто может оказаться гипотиреозом. Некоторым пациентам становилось лучше. В 1980-х годах совершенствовались методы определения ТТГ и стандартизировались правила интерпретации результатов. К середине упомянутого десятилетия новым пороговым показателем для гипотиреоза предложили считать значение >10 МЕ/л, что было ниже предыдущего порога. Помните, что, измеряя ТТГ, мы измеряем сигнал, который гипофиз посылает щитовидной железе, заставляя ее вырабатывать больше тироксина: здесь наблюдается обратная зависимость. Высокий ТТГ указывает на пониженную функцию щитовидной железы, а низкий — на повышенную. Так, ТТГ в количестве 11 МЕ/л соответствовал гипотиреозу, а 9 МЕ/л — уже нет. Однако наука не стоит на месте, поэтому в начале 1990-х стандартным пороговым значением в большинстве лабораторий считалось 4,6 МЕ/л, а со временем начали находить все больше подтверждений тому, что разным людям свойственны индивидуальные генетически обусловленные средние показатели, которые не всегда вписываются в «стандартные нормы» (Andersen et al., 2002). С тех пор в литературе самым предпочтительным пороговым показателем для определения и мониторинга гипотиреоза считается верхнее значение, равное 2,5 МЕ/л (Biondi, 2013).

Важно понимать и использовать эту информацию в своей психиатрической практике. При назначении психиатрического лечения состояние пациента с устойчивыми значениями ТТГ >2,5 мЕ все еще нельзя считать эутиреоидным (Talaei et al., 2017). Уровень ТТГ регулируется по гомеостатическому (ауторегуляторному) механизму, поэтому в норме он может претерпевать физиологические колебания, однако в среднем он должен оставаться в пределах 0,3–2,5 МЕ/л в большинстве анализов. Значение <0,3 МЕ/л соответствует гипертиреозу. Опять же, если хотя бы раз в несколько лет мы не проверяем наличие антител к щитовидной железе, то не можем утверждать, что ТТГ останется в нормальном диапазоне; кроме того, его уровень может сильно варьировать из-за тиреоидита, что влияет на диагностику и лечение психиатрических заболеваний. Для проверки уровня ТТГ, антитиреопероксидазы и антитиреоглобулина необходимо использовать тест-системы хотя бы третьего поколения (Åsvold et al., 2012; Walsh et al., 2010).

Если после повторного или трехкратного измерения ТТГ показатели пациента остаются слишком низкими/высокими или выявлены антитела, его следует направить к эндокринологу для дальнейшего обследования и лечения; назначение психиатрической терапии следует отложить до достижения эутиреоидного статуса. С заместительной терапией гормонами

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

щитовидной железы также связаны немалые риски (например, нарушения сердечной функции или остеопороз), поэтому лучше проконсультироваться с эндокринологом и подобрать для совместной работы грамотного специалиста, который знает, как обследовать психиатрических пациентов на эндокринологические отклонения. Хотя остается вероятность, что психиатру придется самому следить за уровнем ТТГ, поскольку многие клиницисты до сих пор пренебрегают его важностью. Аналогично, если антидепрессанты, с которыми все шло хорошо, вдруг перестают действовать, первое и самое важное, с чего следует начать поиск причин рецидива, — анализ на ТТГ и антитела к щитовидной железе, даже если до этого их уже тщательно проверяли.

Помимо щитовидной железы, следует оценить состояние паращитовидной. О многом могут сказать камни в почках, так как обычно к их образованию приводит нарушение уровня паратиреоидного гормона. Нарушение первичной функции паращитовидной железы может сопровождаться тревожностью, депрессивными симптомами и повышенным риском суицида, которые часто нормализуются после хирургического вмешательства (Weber et al., 2013). Чтобы можно было выявить проблемы с паращитовидной железой, в лабораторные исследования нужно включить стандартные почечные пробы, анализ на паратиреоидный гормон, а также кальций, фосфор и витамин D в сыворотке крови. Эти проблемы могут быть *первичными* (высокий сывороточный кальций и паратиреоидный гормон, часто с низким сывороточным фосфором) или *вторичными* (высокий паратиреоидный гормон, низкий кальций; часто обусловлены дефицитом витамина D или хронической почечной недостаточностью, которая также может стать причиной высоких уровней фосфора). Дефицит витамина D и его добавки мы обсудим в 8-й главе.

Продолжая полную оценку здоровья, спросите о зрении и слухе, разбирая любые нарушения или состояния и применяемое лечение по тому же принципу, что и раньше (например, опухоли гипофиза могут проявляться сужением полей зрения). Отдельно расспросите про обоняние (запахи) — помимо каких-то проблем (возможно, признаков травмы или опухоли), поинтересуйтесь, не чувствует ли пациент запахи, наличие которых в действительности не подтверждается. Об обонятельных галлюцинациях, как уже упоминалось, следует спросить в рамках MSE на последующих приемах; обычно они сопровождают неврологические расстройства, включая опухоли и судорожные припадки. Одна пациентка, 20 с небольшим лет, однажды на подобный вопрос ответила положительно, хотя пришла к врачу проконсультироваться по поводу настроения. Ее развеселило предположение, что она взаправду почувствовала запах кофе, хотя на самом деле его никто не варил. Этот единственный симптом спровоцировал дальней-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

шее обследование, и, к несчастью, в итоге девушке диагностировали рассеянный склероз.

Соберите полный анамнез состояния сердечно-сосудистой системы, чтобы убедиться, что лечение не принесет вреда, а также для выявления тромбозов, которые могут стать причиной острых нарушений мозгового кровообращения (инсульт). Проверьте дыхательную систему: попросите рассказать о любых затруднениях с дыханием, первичных или вторичных, отдельно спросите об астме, эмфиземе и экзогенных аллергиях. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких часто ощущают повышенную тревожность (Willgoss and Yohannes, 2013). Проблемы с глотанием могут свидетельствовать об увеличенной щитовидной железе, а севший голос, возможно, сопровождает гипотиреоз. Также нужно внимательно изучить состояние желудочно-кишечного тракта, особенно с учетом того, насколько важная роль в метаболизме большинства наших препаратов отводится печени. Необходимо разузнать о любых нарушениях работы печени до назначения медикаментозной терапии — возможно, придется пересмотреть дозу или выбрать другое лекарство. Например, для пациента с гепатитом вальпроевая кислота пролонгированного действия будет не лучшим вариантом. Кроме того, предварительная оценка функции желудка и кишечника поможет отличить текущие проблемы от возможных побочных эффектов нового лекарственного средства. К антихолинергическим побочным эффектам многих психотропных препаратов часто относят запоры; кроме того, в этом качестве нередко выступает тошнота.

Аналогичным образом следует обсудить состояние почек, снова поинтересовавшись наличием почечных камней, а также любыми нарушениями функции почек, которые могут потребовать пересмотра дозы или лечения. Само собой, рискованно назначать литий пациенту с почечными нарушениями, а с учетом того, что выведение габапентина полностью осуществляется через почки, в этих случаях дозы придется значительно корректировать, если вообще будет принято решение использовать эти препараты. Мы привыкли перед назначением лития проверять функцию почек, однако, выписывая габапентин, многие этого не делают. Эту информацию необходимо собрать перед началом терапии.

Состояние опорно-двигательной системы и наличие травм могут не только намекнуть на состояние эндокринной системы, но и дополнительно подтвердить ранее полученные ответы о телесных повреждениях. Травма головы может быть получена даже в том случае, когда основной удар приняла на себя другая часть тела.

Завершите сбор анамнеза, расспросив обо всех онкозаболеваниях, инфекциях, анемии и других проблемах, которые еще не упоминались. Соберите эти данные заранее, до того как что-то пойдет не так. По ходу своего

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

обучения запоминайте любые клинические подсказки, которые смогут пригодиться в психиатрической диагностике, и применяйте их на всех без исключения осмотрах. Все описанные здесь примеры реальны — это настоящие пациенты из настоящей практики. Если больной сто раз ответил «нет», это вовсе не означает, что сто первый это будет «да», способное опровергнуть все сказанное ранее.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ВИЗУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Какие-то лабораторные исследования мы уже упоминали: определение уровней ТТГ, антитиреопероксидазы и антитиреоглобулина, паратиреоидного гормона, кальция и фосфора в сыворотке крови, витамина D и в некоторых случаях — общего и свободного тестостерона. Разумеется, следует проверить сывороточные уровни любых психотропных препаратов, которые пациент принимает в настоящее время и которые могут достоверно повлиять на клинический исход (например, вальпроевой кислоты это касается, а флуоксетина — нет), если только это уже не было сделано недавно (табл. 3.4). Полезной может оказаться электролитная панель с сывороточным креатинином и печеночными ферментами, что опять-таки зависит от текущих или планируемых медикаментозных вмешательств. Подробнее об этом мы поговорим в 12-й главе.

Во время первоначальной оценки назначьте те анализы, которые нужны для обновления данных в рамках мониторинга и определения общемедицинских проблем, способных поставить под сомнение безопасность или эффективность терапии. При любых подозрениях на закрытую травму головы или возможные припадки направьте пациента на электроэнцефалографию после депривации сна, проанализированную опытным неврологом, который в курсе, что вы ждете полный отчет обо всех возможных нарушениях, а не просто галочку или крестик в графе «припадки». Судя по всему, грамотно выполненные и интерпретированные рутинные электроэнцефалограммы позволяют получить больше всего полезной информации, так что в более длительных исследованиях нет нужды. Если не умеете читать их самостоятельно, запросите полное письменное заключение. Помните: нормальная или ничем не примечательная электроэнцефалограмма никогда ничего не исключает, а исследование с выявленными аномалиями указывает на возможное нарушение, даже если несколько других были «нормальными». Нам вовсе не хочется споткнуться об ошибку выборки, ведь мы ищем следы электрической нестабильности, которая обычно наблюдается не постоянно. Если вам кажется, что визуализационные исследования нужно

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.4. Лабораторные исследования и диапазоны

Уровень в сыворотке крови	Границы нормы
Натрий	125–135 ммоль/л
Фосфор	2,5–4,5 мг/дл
Кальций (старше 40 лет)	9,0–10,0 мг/дл
Кальций (младше 40 лет)	9,0–10,7 мг/дл
Витамин D (суммарный 25[OH]D; см. главу 8)	<20 нг/мл (50 нмоль/л) = дефицит 20–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л) = недостаточность >50 нг/мл (125 нмоль/л) = токсичные концентрации
ТТГ	0,3–2,5 МЕ/л
Паратиреоидный гормон	10–65 пг/мл
Литий	0,5–1,2 мэкв/л; 0,8–1,2 мэкв/л часто считается идеальным
Вальпроат (депакот®)*	50–125 мкг/мл; 85–125 мкг/мл часто считается идеальным
Карбамазепин	8–12 мкг/мл

* Депакот® — торговое название препарата вальпроата натрия, вальпроевой кислоты.

продолжить, — действуйте. Не забывайте, что воспалительные изменения после закрытой травмы головы, как правило, на исследованиях можно зафиксировать лишь спустя 2–3 нед. Компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию в большинстве случаев делайте с контрастом, если нет заболеваний почек или аллергии. Так вы с большей вероятностью сможете обнаружить новообразования.

ИТОГИ

Психиатрическая и психофармакологическая оценки должны включать полный психиатрический анамнез (главная жалоба, анамнез перенесенных психиатрических заболеваний, семейный психиатрический анамнез, MSE) *плюс* полный общий соматический анамнез и обзор симптомов с последующим назначением лабораторных и диагностических исследований. Еще раз повторим: ключевые слова, характеризующие каждую новую оценку пациента, — «*тщательно*» и «*методично*». И хотя некоторые приведенные здесь инструкции на первый взгляд могут показаться трудновыполнимыми,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

с опытом они станут привычными, и все пойдет как по маслу; успешное овладение еще нагляднее покажет, насколько они важны для психофармакологической практики. Психиатрия — это раздел медицины; мы следуем холистическому подходу, так как не упускаем ни одного аспекта здоровья пациента, чтобы понять, как эффективнее всего справиться с симптомами, с которыми приходится иметь дело. Мы сможем разобраться, как оказать больному безопасную, полноценную и быструю помощь, только проведя такую тщательную оценку. Методичное и постоянное следование этим принципам способствует выработке рабочей привычки.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Психофармакологи, скорее всего, будут задавать вопросы, которые нельзя услышать от любого другого врача. Необходима постоянная тщательная и методичная оценка.
- Обстоятельный сбор соматического анамнеза и обзор симптомов так же важны, как и сбор психиатрического анамнеза.
- Никогда не додумывайте важные ответы. Собирайте информацию.
- Психофармакологи обязаны ориентироваться в границах нормы лабораторных показателей для каждой популяции своих пациентов.
- Даже легкие травмы головы могут иметь серьезные последствия, поэтому их необходимо тщательно изучить.
- Всегда расспрашивайте пациента о самоповреждениях, суицидальных идеях и мыслях о насилии.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Какие из перечисленных симптомов свидетельствуют о нарушениях сна (отметьте все подходящие варианты):
   а) гиперсомния;
   б) на засыпание требуется больше 30 мин;
   в) пробуждение наступает спустя 2 ч сна, чтобы заснуть снова, требуется больше 30 мин;
   г) пробуждение с последующим бодрствованием наступает на 30 мин раньше, чем планировалось.
2. Последовательное вычитание семерок или троек во время MSE или краткой шкалы оценки психического статуса нужно для оценки:
   а) математических способностей;
   б) мгновенной памяти;
   в) долговременной памяти;
   г) интеллекта.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

3. Ускоренное мышление:
   а) может выражаться в ускоренной речи;
   б) можно определить при наблюдении со стороны;
   в) может проявляться как латентность речи;
   г) верны варианты а и б.
4. Травмы головы (отметьте все подходящие варианты):
   а) в представлении пациента часто выглядят менее значимыми, чем на самом деле;
   б) нельзя оценить по описанию события;
   в) часто требуют возвращения к их обсуждению;
   г) могут привести к серьезным последствиям, если не диагностировать их до начала лечения.
5. Согласно современным стандартам, стабильный уровень ТТГ в пределах 2,7–3,2 МЕ/л:
   а) соответствует гипотиреозу;
   б) соответствует нормальному состоянию щитовидной железы;
   в) соответствует гипертиреозу;
   г) позволяет диагностировать тиреоидит.

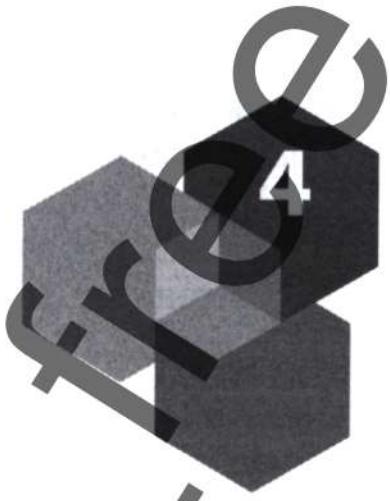
ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. 82-летнюю женщину для оценки памяти привели ее дочь и внучка, обе весьма обеспокоенные ее состоянием. Переживая за пациентку, они подсказывают и часто отвечают за нее. Вы предлагаете позволить вам хотя бы на начальном этапе осмотреть пациентку в одиночестве, однако оппоненты тревожно сопротивляются. Как бы вы повели себя с семьей и пациенткой?
2. 36-летний мужчина пришел на осмотр по поводу депрессивного настроения. Он резко реагирует на ваши попытки собрать соматический анамнез и отказывается отвечать на вопросы о сексуальной жизни. Как вы будете работать с сопротивлением и строить терапевтический альянс без потерь в содержательности?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



РАЦИОНАЛЬНОЕ И МЕТОДИЧНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ

Вы изучили и обсудили литературу, выбрав из своего арсенала лучшие аналитические инструменты, чтобы в итоге сформировать самую качественную, свободную от предубеждений базу знаний из всех возможных. Оценка пациента у вас выходит максимально полной и тщательной, на все хватает времени, и подобран удачный методологический подход: алгоритм работает. К этому моменту вы выстроили со своим пациентом первоначальный рабочий терапевтический альянс. Теперь пора вывести его на следующий уровень: совместный поиск решения проблем пациента, которое устраивает вас обоих.

Данные, полученные в ходе оценки пациента, необходимо распределить согласно традиционной группировке — синдромам, которые можно использовать при прогнозировании исхода естественного развития состояния или реакции на лечение. Симптомы и другие важные для диагностики сведения можно воспринимать как *сигнал*, который нам нужно отделить от *шума* (больших объемов информации, как релевантной, так и нет). Надлежащая оценка сигналов способствует и точной диагностике. Лечить нужно весь синдром целиком, а не его составные части: работа с каждым симптомом по отдельности чревата искажением эффектов, ненужными взаимодействиями и побочными эффектами, что обычно довольно плачевно сказывается на состоянии пациента.

Если вам кажется, что с подобным вы будете сталкиваться нечасто, задумайтесь о лечении большого депрессивного расстройства, которое у среднестатистического пациента включает 8–10 симптомов: например, бессонницу, вялость, изменения аппетита, устойчивую ангедонию, депрессивное настроение, раздражительность, нарушения концентрации

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

и кратковременной памяти, тревожность и суицидальные мысли. И хотя монотерапия многими антидепрессантами устраняет почти все эти симптомы за 3–6 нед, скольким больным дополнительно к ним назначают препараты против тревожности, стимуляторы для концентрации и энергии и снотворные? В лучшем случае дополнительные лекарства не принесут пользы и ударят по карману. В худшем они будут препятствовать выздоровлению от основного синдрома, ради которого затевалось лечение (бензодиазепины и стимуляторы, назначенные вместе, могут ухудшить настроение), и вызовут неоправданные побочные эффекты, которые придется отдельно лечить новыми лекарствами. Сначала врач запрещает своим пациентам пить кофе и алкоголь, чтобы добиться хорошего результата (см. главу 9), а затем сам же назначает им стимуляторы и седативные, которые мешают успешному исходу, — мы хотим разорвать этот порочный круг.

Вооружившись бритвой Оккама («чем проще объяснение, тем оно лучше»), сосредоточьтесь на поиске самых точных диагнозов, сузив их круг до минимума. Например, к вам пришел новый пациент с биполярным расстройством и сопутствующим СДВГ; если в Американской психиатрической ассоциации-5 (2013) основной диагноз включает симптомы, которые в значительной степени описывают и второстепенное расстройство, не касайтесь последнего до тех пор, пока не убедитесь, что лечение первого состояния не устраняет в том числе симптомы второго. СДВГ, помимо того, что основан на клиническом анамнезе и описании, также относится к диагнозам исключения: если все возможные причины уже исчерпаны, а диагностические критерии остаются и соответствуют естественному течению заболевания, второй диагноз можно считать верным. Не все пациенты, испытывающие сложности с концентрацией, страдают СДВГ — заболеваемость составляет около 5% (Polanczyk et al., 2007), однако симптом — неспособность сконцентрироваться — сопровождает великое множество психиатрических и соматических состояний.

Не поддавайтесь соблазну подобрать для каждого отдельного симптома свое лекарство; лечите синдром минимальным количеством препаратов, у которых, исходя из РКИ, больше шансов справиться с симптомами, и выделите время на получение полного ответа. Если мы лечим большое депрессивное расстройство и знаем, что в среднем для полного ответа на терапию антидепрессантами нужно 3–6 нед, а иногда 8 нед и дольше, нерационально корректировать план, если спустя 2 нед эффекта все еще нет, — мы же являемся рациональными психофармакологами.

В рамках терапевтического альянса с пациентом вы должны убедить его в преимуществах централизованного подхода к лечению с минимумом препаратов и уговорить подождать эффекта столько, сколько нужно, прежде чем менять схему. Крайне важно оговорить сроки, в которые должен поде-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

йствовать каждый препарат, сразу, на этапе планирования лечения, иначе пациенты могут решить, что вы просто оправдываетесь за провальные результаты терапии, а не владеете ситуацией с самого начала.

Наша задача — подобрать исходя из результатов РКИ (в отдельных работах или целых метаанализах) такие инструменты, которые помогут эффективно справиться с жалобами пациента (см. главу 2). Опять же, при выборе схемы мы ориентируемся только на результаты клинических испытаний, а не на сформулированные в них теории (см. главу 5). Если какой-то препарат доказано лечит бессонницу, его можно использовать независимо от механизма действия. Если данные не подтверждают эффективность определенного препарата для лечения конкретного синдрома, он выбывает из препаратов выбора, даже если другие лекарства с аналогичным механизмом действия были названы работающими: эффективность среди классов варьирует (Cipriani et al., 2009, 2018). Помните, что отсутствие данных означает, что *данных нет*, то есть нельзя говорить ни об отрицательном, ни о положительном результате. Сведения, общие для всего класса лекарственного средства, ненадежны; доверять можно только отдельным показаниям для лечения синдромов. Не верьте медицинским слухам и неподтвержденным экстраполяциям.

ВЕРОЯТНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ

На самом деле практика клинической психофармакологии в лучшем случае строится на вероятности: вероятности того, что диагноз поставлен верно, что данные РКИ применимы к вашему случаю, что на такого-то пациента подействует такое-то лечение. Мы все знаем, что в медицине ничто нельзя гарантировать на 100% (см. главу 2). Джон Мейнард Кейнс (1921; кого же еще ожидаешь встретить в тексте о психофармакологии) ловко описал *вероятность* как меру «степени ожиданий, которую рационально рассматривать в заданных условиях... эта теория позволяет нам определить, какие из дальнейших рациональных ожиданий, определенных или возможных, при помощи обоснованных аргументов получится вывести из достоверных знаний».

Во 2-й главе мы выяснили, что к вероятности лучше всего относиться как к ветви статистики — по сути, это так и есть. К сожалению, постижение статистики не было целью эволюции человеческого мозга. Все, что было нужно, — чтобы мы выжили и передали свои гены дальше. Разум человека плохо воспринимает неопределенность, заложенную в вероятности, и всегда неосознанно пытается ее избежать, даже если это нерационально. Составляя любую схему лечения, вы должны понимать, что неопределенность все равно остается, хотя и описывается вероятностью, которой вы можете поделиться

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

с пациентом. Понимая и принимая возможные вероятности, врачи со своими пациентами могут использовать данные из РКИ при подборе лечения.

Так как человеческий мозг изначально не был заточен под статистику, мы пытаемся заставить его следовать статистическим принципам. Это сложно даже для врача — можно представить, перед какими трудностями оказывается пациент. Решение есть: чем проще вы оба к этому относитесь, тем лучше. Никогда не обещайте больному, что лечение сработает, однако поделитесь своими соображениями о вероятности успеха каждого выбора лекарственной терапии. Например, работая с большой депрессией, вы можете сказать, что, если ничего не изменится, антидепрессант первого выбора с 54% вероятностью устранит симптомы спустя 3–6 нед, а 5% вы ставите на то, что в первую неделю в качестве побочного эффекта придется потерпеть тошноту.

Умом большинство пациентов поймут, что 54% — это немного выше среднего, а 5% — совсем небольшая цифра. Тем не менее помните об эмоциональных предубеждениях (которые обсуждали в 1-й главе); многие из нас, скорее, пропустят эту информацию через эмоции, а не разум. Эволюция учила нас выживать, а не высчитывать, что вон тот длинный предмет на земле с 65% вероятностью окажется палкой, а не змеей, — это была либо змея, либо палка. На эмоциональном уровне, имея дело с процентами от 1 до 99, большинство людей даже при обсуждении конкретных цифр на самом деле оценивают риск или возможность 50/50: 50% на положительный ответ и 50% же — на отрицательный. Так что готовьтесь, что ваша распрекрасная статистика встретится с человеческими эмоциями — наш мозг лишь делает то, для чего он развивался.

Отличный пример из клинической практики: благодаря назначению одного или нескольких атипичных антипсихотиков удалось продавить устойчивую к лечению депрессию у пациентов, принимавших флуоксетин и несколько других СИОЗС (см. главу 2). Успешными оказались 27% случаев, чаще всего улучшение наступало в течение нескольких недель; длительные исследования не обязательны (Thase et al., 2007). Мы надеемся, что пациенты, принимающие антипсихотические препараты, наслышаны о рисках ПД в числе побочных эффектов (см. главу 11). Тем не менее большинство пациентов с большим депрессивным расстройством никогда не слышали об этом состоянии и часто приходят в ужас, узнав о небольшом риске стойкой ПД в качестве побочного эффекта атипичных антипсихотиков — менее 1% ежегодно (Woods et al., 2010). Если учесть, что в случае неудачи прием продлится всего несколько недель, риск будет еще ниже. С математической точки зрения это очень-очень маленькая вероятность, особенно на фоне намного большего риска самоубийства, осложнений или потери дохода при устойчивой к лечению депрессии. Эмоции заставляют воспринимать вероятность ПД, которая все еще считается хронической даже при новейших методах лечения (Solmi

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

et al., 2018), скорее, как 50/50 — это либо произойдет, либо нет. Однако в результате очень немногие пациенты и их семьи согласятся даже на пробный недельный курс антипсихотика, даже если умом они все понимают.

Есть несколько приемов, которые могут облегчить попытки провести пациентов сквозь эти неестественные приблизительные величины неопределенности. Во-первых, назовите соответствующий процент, а затем переведите его в числа в пределах 100: «Есть 2% вероятность развития этого побочного эффекта. Это значит, что такое может произойти в 2 случаях из 100». Так вы, ваш пациент и его семья сосредоточитесь на понятных цифрах вместо общих фраз, описывающих риск, — это позволит представить более полную картину. Во-вторых, измените порядок: «Есть 10% вероятность развития этого побочного эффекта. Это значит, что с ним сталкиваются 10 человек из 100. Также из этого следует, что в 90% случаев все будет в порядке — 90 человек из 100 пройдут лечение без побочных эффектов». Конечно, эти хитрости не избавят от эмоциональных предубеждений, но помогут разуму уравновесить их, и пациент сможет составить лучшее представление о возможностях и рисках.

Таким образом, подбирая лучшую схему лечения, мы распределяем вероятности по уровням: нам нужна максимальная вероятность желаемого исхода при минимальной вероятности нежелательного. В 1-й главе мы впервые упомянули байесовскую вероятность: прогнозирование на основе изначальных суждений (априорная вероятность, или просто приоры) и их коррекция с учетом данных, полученных в ходе продолжительного наблюдения (апостериорная вероятность). Априорные суждения очень сильно влияют на наше восприятие информации. У всех нас есть небольшой арсенал любимых теорий, обычно несложных, аналогичных любым другим известным данным в доступных масштабах. Интерпретация данных через произвольные определения значимости при проверке нулевой гипотезы (оценке *p*-значения) имеет ограничения: можно набрать слишком много шума и информации, поэтому приоры предоставляют направление и помогают отсортировать вероятности по рациональности (см. главы 1 и 2 этой книги, а также 10-ю главу у Ellenberg, 2014). По байесовской теории все маловероятное остается маловероятным, низкий риск остается низким, если только на обратное не укажет внушительный объем данных; новая информация всегда рассматривается в контексте уже имеющегося знания. То же свойственно частотному подходу (см. главу 1). И хотя такая логика может замедлить ход научного прогресса, на что мы уже обращали внимание в 1-й главе, она также оберегает нас от ложных поворотов и тупиков. Вот почему, составляя схему лечения, мы стремимся к превосходству информации при сортировке и корректировке вероятностей.

Поделитесь этим методом со своими пациентами, чтобы они понимали, каким образом вы подбираете схемы лечения. Так они смогут поучаствовать в процессе, осознанно дать информированное согласие на лечение и взять

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

на себя часть обязательств по его планированию, что не только позволит им ощутить свою долю ответственности, но и положительно скажется на комплаентности. Это также подготовит их к возможной ситуации, когда понадобится попробовать новые варианты лечения, если предыдущие несколько схем оказались неудачными. Если наши изначальные надежды на эффективность антипсихотиков у конкретного пациента не оправдались, мы не закрываем глаза и не выписываем отработанным движением аналогичный рецепт, а пересматриваем свою модель и ожидания с учетом провала (см. главу 12). Снова возвращаясь к Кейнсу (1921): «Правдоподобность теории зависит от доказательств в ее пользу; принято считать предположение вероятным исходя из первых попавшихся свидетельств, хотя зачастую дальнейшая информация делает их несостоятельными».

Назначая лечение, мы должны руководствоваться результатами РКИ, а не механизмом действия препарата, а вот корректируя схему, мы можем обратить на него внимание. Например, некоторые обыватели считают, что все антидепрессанты взаимозаменяемы. К вам может попасть пациент с большой депрессией после безрезультатных, хотя и по всем правилам проведенных пробных курсов флуоксетина, за которым последовал сертралин, потом циталопрам, а затем эстафету принял эсциталопрам (причем у последних двух одно действующее вещество) — и это несмотря на то, что, по данным РКИ, любой СИОЗС лечит большое депрессивное расстройство лучше, чем плацебо. И вероятность, что пациент отреагирует на новый СИОЗС, если не подействовал предыдущий, все же остается, шансы малы даже после первой смены. Однако, поменяв одну схему на другую, исходя из механизма действия, мы сможем наметить две альтернативные стратегии, которые также встречаются в РКИ в контексте лечения большой депрессии. Если допустить, что диагноз был поставлен верно, большей вероятности ответа можно ожидать, заменив текущий препарат либо селективным ИОЗСН, либо бупропионом. Согласно РКИ, польза от этого маневра будет лежать в диапазоне от малой до значимой, хотя большинство исследователей сходятся на том, что для конкретного пациента это может означать разницу между ответом и резистентностью. Поэтому, если результаты далеки от ожиданий, при прочих равных измените подход на тот, что при аналогичном уровне доказательной базы отличается по принципу действия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для достижения желаемого результата необходимо подобрать правильную дозировку. Одобряя препараты к выпуску на рынок, FDA рекомендует дозировку на основе базовых исследований, представленных для утвержде-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ния. Они, в свою очередь, зависят от авторов исследований, поэтому могут как подойти отдельным пациентам, так и нет. Как уже упоминалось во 2-й главе, дозировки, к которым прибегают в исследованиях с использованием действующих препаратов сравнения, также могут оказаться недостаточно применяемыми в реальной клинической практике для достижения должного ответа. FDA предоставляет безопасные диапазоны дозировок, хотя опять же это может представлять собой консервативный выбор, основанный на дизайнах исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями, в чьих интересах продемонстрировать эффективность при немногочисленных побочных эффектах и низких показателях выбывания пациентов из исследования. Поищите в литературе независимые исследования, которые не обязательно подавались на рассмотрение в FDA, с информацией об эффективности, дозировке, безопасности, токсичности и переносимости, а также постарайтесь найти любые известные пострегистрационные данные. Возможно, вы знакомы с «Настольным справочником врача» (*Physicians' Desk Reference*), в котором, согласно требованием FDA, собраны инструкции по применению лекарственных препаратов (которые также называют аннотациями) для врачей и пациентов. Объясните больным, что это некая отправная точка, где можно узнать основные данные, а для вдумчивого подбора схемы лечения нужна самая полная и свежая информация, которую вряд ли можно там найти.

Иногда клиническое направление задается только рассчитанной по весу дозировкой препарата, как в случае с флуоксетином (Amsterdam et al., 1997); иной раз это может быть эффективный и безопасный уровень лекарства в сыворотке крови, например, если речь о литии или нортриптилине. Литию свойственна линейная кривая ответа, тогда как для нортриптилина характерно нелинейное аутентичное терапевтическое окно: есть только узкий диапазон, за пределами которого препарат, скорее всего, будет неэффективным для большинства пациентов (Vandel et al., 1978; Ziegler et al., 1976).

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ И РАЗГОВОР О ЛЕЧЕНИИ С ПАЦИЕНТОМ

Многие пытаются заставить врачей-психиатров адаптировать стандартный принцип первой, второй и третьей линий для лечения, например, антидепрессантами. Так лечат антибиотиками, работая с вероятностями, пока не удастся определить чувствительность. Однако с антибиотиками все намного проще, чем с многогранными нюансами лечения психических недугов. Нет никакого стандарта, регламентирующего подбор лекарственной терапии в психиатрии, и, чтобы повысить вероятность успеха, важно разра-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ботать как можно более индивидуализированную схему. Например, мы можем определить, что для лечения большой депрессии любой антидепрессант из изученных в РКИ с 54% вероятностью будет эффективнее плацебо. Проанализировав частоту и профили побочных эффектов, вы с пациентом можете посчитать, что разумно начать лечение с венлафаксином (Венлафаксина гидрохлоридом♠), так как у него больше всего шансов на успех по сравнению с СИОЗС и другими селективными ИОЗСН (Bauer et al., 2009; Einarson et al., 1999; Thase et al., 2001). А что если ваш пациент расскажет о своем близнеце, который безрезультатно лечил им большую депрессию, а вот сертралин — антидепрессант из СИОЗС — тогда помог? Взвесив вероятности, разумно начать терапию с сертралина — стандартного препарата первого выбора. Этот простой пример иллюстрирует, насколько часто жесткий процесс назначения корректируется в зависимости от обстоятельств, так что не останавливайтесь и всегда старайтесь подобрать индивидуальный подход к лечению, так как не существует универсальной схемы лечения.

Перечислите и обсудите с пациентом все возможные схемы или хотя бы достаточное количество достойных вариантов. При лечении психоза часто приходится иметь дело с амбивалентностью; возможно, после объемного обсуждения различных схем лекарственной терапии вам придется сузить круг выбора и предложить что-то конкретное. Тем не менее следует рассказать о разнообразии доступных вариантов, причем лучше всего расположить их в порядке снижения шансов благоприятного исхода или медицинской необходимости (например, пациенту с заболеваниями почек в качестве первой линии лечения не следует предлагать литий). Выделите плюсы и минусы каждого препарата при помощи методов из этой главы. Никогда не скрывайте и не преуменьшайте риск побочных эффектов, обрисуйте их с максимальной точностью. Сделайте паузу и дайте понять, что готовы ответить на все вопросы пациента. Если пациентам сложно определиться за один прием, выясните причину и постарайтесь помочь им с критериями для принятия решения. Может, им нужна большая поддержка семьи, дополнительная информация или они сами хотят проверить в интернете, нет ли еще вариантов? Поддержите пациента, если он хочется обратиться за вторым мнением о диагностике или схеме лечения, ведь это основа здоровой медицинской практики — однако важно, чтобы специалист был подкован в психофармакологии (см. главу 12).

Самообразование пациентов с использованием достоверной информации прекрасно влияет на терапевтический эффект и исход. Поинтересуйтесь, можете ли вы поделиться с ними источниками, и будьте готовы их предоставить. Часто это будут интернет-ресурсы, поэтому следите, чтобы представленная там информация оставалась точной, полноценной и полезной. Предупредите пациента, что даже если на вашей памяти

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

какой-то источник никогда не грешил неточными данными, это может случиться хоть завтра, поэтому предложите ему обсудить с вами все, что ему удастся найти. Поощряйте использование ресурсов, содержащих достоверную и надежную информацию, если только их не дискредитируют собственные чаты или обсуждения в комментариях, и имейте их в виду. Там обязательно найдется всезнайка, у которого на все готов ответ, поэтому подчеркните, что случайные реплики в интернете не всегда соответствуют действительности и, прежде чем принимать любые решения по лечению или его коррекции, нужно обсудить их с врачом. Читайте все, что вы советуете пациенту, и будьте готовы обсудить с ним полученный материал. Так пациенты будут больше вам доверять.

ИТОГИ

Схема лечения составляется для работы со всем синдромом, а не отдельными его симптомами. Назначение дополнительных ненужных препаратов для лечения конкретных симптомов в составе синдрома может только навредить результату. До минимума сузьте круг возможных точных диагнозов, соответствующих данным и критериям Американской психиатрической ассоциации-5. По каждому варианту лечения назовите сроки, в которые вы планируете достичь эффекта, и, если реакция не наступает, рассматривайте вопрос коррекции схемы только после того, как они выйдут. Варианты терапии подбираются с учетом результатов РКИ и достоверных метаанализов — механизм действия следует принимать во внимание только при изменении неэффективной схемы.

Статистика чужда человеческому мозгу, а мы сортируем возможные схемы исходя из вероятности их успеха. Для обсуждения вероятностей используйте 100-балльную шкалу сразу с двух точек зрения (3 из 100 или 97 из 100). Байесовская логика со своими априорными допущениями, скорректированными с учетом новых данных, — эффективный метод для прогнозирования диагноза и лечения. Дозировки по весу или сывороточным уровням нужно определять исходя из всей доступной в литературе информации, а не только по справочникам. Схемы лечения должны быть максимально индивидуализированными вместо стандартного перехода от варианта к варианту. Следует поощрять просвещение пациента и иметь арсенал авторитетных источников для предоставления соответствующих рекомендаций.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Объединяйте симптомы в синдромы.
- Лечите весь синдром целиком, а не отдельные симптомы в его составе.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- При выборе лечения опирайтесь на результат РКИ и достоверных метаанализов, а не теории, лежащие в их основе.
- Показания к применению для класса лекарственных препаратов недостаточно надежны; ориентируйтесь на индивидуальные показания.
- Иррациональная реакция на статистические данные не редкость среди врачей и пациентов.
- В основе восприятия новой информации лежат уже имеющиеся знания.
- Перечислите все варианты лечения и сроки, в которые вы ожидаете получить эффект, при первом обсуждении возможных схем.
- Вместо стандартизированного порядка в лечении должен господствовать индивидуальный подход.
- Дозировки следует подбирать исходя из данных РКИ и пострегистрационного анализа.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Какие два из нижеперечисленных подходов обычно эффективны:
   а) максимальное сужение круга диагнозов, которые все еще соответствуют клинической картине и симптомам;
   б) назначение препаратов, воздействующих на отдельные симптомы, при параллельном лечении основного состояния;
   в) пояснение всех возможных вариантов схем во время планирования лечения;
   г) следование стандартному порядку при коррекции схемы.
2. Теория вероятности может помочь при планировании лечения, так как:
   а) предоставляет рациональную основу для убеждений с учетом доступной информации;
   б) сравнивает варианты лечения исходя из результатов РКИ;
   в) использует априорные допущения, чтобы облегчить оценку новых данных;
   г) все варианты из перечисленных.
3. При выборе дозировки нужно:
   а) ориентироваться на медицинские руководства, утвержденные FDA и опубликованные в «Настольном справочнике врача»;
   б) выбирать только те, что использовались в базовых исследованиях;
   в) ориентироваться в основном на данные РКИ и пострегистрационного анализа;
   г) прибегать к стандартным инструкциям.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

4. Какие из перечисленных утверждений верны:
   а) на начальном этапе планирования лечения рационально обращаться только к механизму действия;
   б) механизм действия можно эффективно использовать при коррекции схемы;
   в) после первого провала в качестве второй линии лучше всего назначать препарат с аналогичным механизмом действия;
   г) нельзя назначать препарат, полностью не разобравшись в его механизме действия.
5. Что из перечисленного нужно всегда обсуждать на начальном этапе планирования лечения (отметьте все подходящие варианты):
   а) все разумные варианты лечения;
   б) сроки, в которые вы ожидаете достичь эффекта, для каждого из предложенных препаратов;
   в) возможные побочные эффекты и нежелательные явления;
   г) список вариантов лечения по возрастанию медицинской необходимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Во время первоначальной оценки вы поняли, что состояние пациентки подходит под критерии большого депрессивного расстройства, но она говорит, что ей не помогли ни флуоксетин, ни сертралин, ни венлафаксин, ни бупропион, прописанные ее лечащим врачом. Какие данные вам необходимы, чтобы порекомендовать лечение, и как вы будете их выяснять? Как они изменят ваше мнение о диагнозе, поставленном вами изначально, и вариантах лечения? Опишите правдоподобные сценарии.
2. Во время последующей оценки вы определяете, что у пациента с большой депрессией, принимающего антидепрессант, усугубились бессонница и тревожность. Как бы вы оценили эти жалобы? Как новая информация повлияет на пересмотр диагноза и текущей схемы лечения?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПОЧЕМУ ОПАСНО УЧИТЫВАТЬ ТОЛЬКО МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СИМПТОМОВ?

АБДУКТИВНОЕ МЫШЛЕНИЕ

В современной клинической медицине легко увлечься молекулярными механизмами, используя индуктивные и дедуктивные рассуждения в попытках обосновать свой терапевтический выбор. Фармацевтические компании в особенности любят спекулировать фактом того, что им удалось составить некоторое представление о клеточных рецепторах с их потенциальным вкладом в эффективность психотропных препаратов (и, по сути, пройден долгий путь). Тем не менее разработке базовых теорий для объяснения результатов всегда предшествовало клиническое наблюдение, а благодаря РКИ и абдуктивному мышлению мы понимаем, чего ждать от любой лекарственной терапии. Выбирая лекарственное средство, руководствуйтесь исключительно данными о клинических исходах (см. главу 2) и анализируйте эти данные при помощи методов, описанных в 1-й и 4-й главах.

Современный научный метод, который зародился в мусульманских странах, пока Европа утопала в мрачном Средневековье, развивался в эпоху Просвещения XVIII в. и совершенствовался в XIX и XX вв. (см. главу 1), все еще остается наиболее эффективным способом сформировать

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

рациональное видение мира. Начать с наблюдения, затем на его основе сформулировать гипотезу, экспериментировать, чтобы опровергнуть или подтвердить ее, снова вернуться к наблюдению, а затем повторить весь цикл снова — лучший из известных путей к «фактам». Фармакология переняла эту традицию, начав с наблюдения за травами, которые могли оказывать влияние на физиологию и целебные воздействия. На старте всегда должно быть наблюдение, затем мы можем делать неуклюжие и часто неточные попытки сформировать теорию, которую потом также обязательно нужно проработать научным методом. Современный научный метод выстроен на последовательной комбинации индуктивных, а затем дедуктивных рассуждений. В медицине мы часто переходим от индуктивного и дедуктивного мышления к абдуктивному (что мы уже обсуждали в 1-й и 4-й главах).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НАБЛЮДЕНИЙ

Мы всегда должны четко представлять, что нам известно и чего мы не знаем. Сегодня мы используем антидепрессанты, потому что изониазид [ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО) первого поколения] значительно улучшил настроение у пациентов, лечившихся от туберкулеза, как и имипрамин [первый трициклический антидепрессант (ТЦА)], который тестировали среди пациентов с психиатрическими заболеваниями, желая заменить хлорпромазин на средство с лучшей переносимостью (López-Muñoz and Alamo, 2009; Ramachandraih et al., 2011). ЭСТ при тяжелой депрессии мы стали назначать после того, как она оказалась бесполезна для пациентов с шизофренией, однако значительно улучшила состояние пациентов, у которых позже диагностировали расстройства настроения (см. главу 10). В этих случаях благодаря тщательным, хотя и случайным клиническим наблюдениям, которые сменили проверенные гипотезы клинической пользы, удалось установить факт того, что обе схемы помогли улучшить настроение у людей с сопутствующей депрессией. И только некоторое время спустя предположили, что моноаминовые нейромедиаторы могут стать действующими веществами в лекарствах, которые назвали антидепрессантами, а механизм несомненно работающей ЭСТ мы все еще ищем.

В результате наблюдений, обнаружив, что амитриптилин в таблетках помогает при синдроме большой депрессии, и убедившись, что это наблюдение можно воспроизвести в РКИ, мы можем не только использовать это знание в прогнозировании исходов лечения у соответствующих пациентов, но и поискать лежащий в основе этого эффекта механизм редуктивным, упрощающим методом. Мы смотрим на звенья этой связи: структуры

https://t.me/medicina_free

мозга и остального организма, которые, возможно, в ней задействованы. Затем мы переходим на уровень ниже, к нервам и кровеносным сосудам, а затем спускаемся на еще одну ступеньку, к веществам вроде гормонов и нейромедиаторов, которые в итоге приведут нас к клеточным рецепторам, возможно, связывающим препарат. Это неизбежно заканчивается разработкой списка нейромедиаторов и клеточных рецепторов, связанных с действием амитриптилина и аналогичных веществ. Ученые пытаются отделить желаемые эффекты или действия от побочных — то есть тех, которые не соответствуют нашей цели лечения и могут раздражать или вредить. В заключение описывается взаимодействие с другими принимаемыми препаратами.

ЗА НАБЛЮДЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ТЕОРИЯ

Появились теории, объясняющие связи, которые наблюдали при лечении расстройств настроения ТЦА: когда мы неким образом воздействуем на нейропередачу норадреналина и серотонина, то можем добиться наблюдаемых клинических улучшений. Также мы не забываем о побочных эффектах, включая большое число тех, что опосредованы путями метаболизма антихолинергических препаратов: сухость во рту, запоры, тахикардия, размытость зрения и сужение мочевого сфинктера. Вдумчивые фармакологи высказали почти легкомысленное предположение: возможно, то, что мы относим к «побочным эффектам», на самом деле представляет собой механизм действия. Серьезны они были или нет, эта ошеломляющая гипотеза помогает нам не впадать в заблуждения относительно глубины своих знаний и помнить о рисках допущений. И хотя ученые развили исходную теорию, показав превосходство механизма действия над побочным эффектом, все-таки ранние догадки часто сбивают нас с истинного пути.

Получение сходных клинических результатов при использовании лекарств, казалось бы разного механизма действия, хорошо иллюстрирует, насколько опасно планировать лечение, опираясь исключительно на (часто только предполагаемый) механизм действия активного вещества. Моноаминовая теория, которая, что примечательно, спустя 50 лет так и считается теорией, оставила нас с 30 так называемыми антидепрессантами, которые влияют на уровень нейромедиаторов норадреналина, серотонина или обоих в синаптической щели. Тем не менее мнения о том, какие именно рецепторы отвечают за этот клинический эффект, все еще поразительно расходятся (в табл. 5.1 перечислены примеры антидепрессантов и выборочные степени сродства к рецепторам). Есть несколько категорий антидепрессантов — ТЦА, ИОЗСН: новые селективные

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ИОЗСН 2-го поколения, например флуоксетин, сертралин и циталопрам; и ИМАО, ингибирующие ферменты, разрушающие нейромедиаторы, тем самым обеспечивая свой эффект. Прибавьте к этому соматические методы терапии, например ЭСТ, механизм которой еще не открыли (и не смогли правдоподобно объяснить при помощи теорий из фармакотерапии). При поверхностном взгляде только на механизм действия мы упускаем конечный общий путь: снижение числа постсинаптических окончаний. И даже разобравшись в этом примере, можем ли мы быть уверены, что выявили или объяснили конечный общий путь в других фармакологических случаях? При принятии клинических решений эти попытки должны оставаться на втором плане до тех пор, пока мы полностью не установим и четко не проясним их связь с исходами симптомов.

Таблица 5.1. Некоторые степени сродства к рецепторам у антидепрессантов

Антидепрессант	α_1[a]	α_2[a]	5-HT$_{1A}$[b]	5-HT$_{2A}$[b]	5-HT$_{2C}$[b]	mACh	NET	SERT
Бупропион	++					++++		++++
Циталопрам	+				++++	+	+++	++++
Дулоксетин	+	+	++	+++	++++	++	+	+++
Флуоксетин	+			+++	++++	+	++++	
Мапротилин	++++	+		++++	++++	++++		
Миртазапин	++++	+++++	+++++	++++	+++++	++++		

Примечание: + — связывающая способность; mACh — ацетилхолиновый мускариновый рецептор; NET — транспортер норадреналина; SERT — транспортер серотонина; [a] — адренергический; [b] — серотонергический.

МЕЖНЕЙРОННАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА И РАЦИОНАЛЬНОЕ МЫШЛЕНИЕ

Мы все еще не можем понять, как из межнейронной синаптической передачи рождается концепция *сознания*. Нельзя полностью разобраться в явлениях с одной ступеньки организации, используя упрощенные процессы более низкого уровня сложности. Законы физики позволили открыть структуру атомов, от них мы перешли к молекулам и химическим законам; к кристаллам и затем полимерам; к законам биологии с более масштабными сложными структурами, такими как клетки, возникновению жизни и законам физиологии; к сознанию и психологии, далее к социальному и групповому взаимодействию с антропологией, социологией

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

и политологией. Более низкие уровни организации формируют основу для более продвинутых и наряду с элементами случайности участвуют в рождении новых, более сложных форм (Teilhard de Chardin, 1955/1975). Все еще невозможно объяснить результаты последних местных выборов квантовой теорией. С гораздо большей вероятностью мы попытаемся — и также потерпим поражение — понять квантовую теорию, используя телеологические рассуждения, прибегая к аналогиям доступного нам масштаба, например, из психологии или социологии.

Исследование в области научного образования показало, что с ростом удовлетворенности студентов своим научным мышлением растет и число значимых ошибок в межуровневых рассуждениях — они начинают использовать более обобщенные пояснения, подключая телеологию и в основном опираясь на свое понимание наблюдаемых уровней (Chi et al., 2012; Scott et al., 2018). Несмотря на то что новую информацию необходимо воспринимать в контексте предыдущего знания (о чем мы говорили в 4-й главе), предубеждения, порожденные *априорной вероятностью*, могут исказить нашу оценку: люди склонны выбирать более простые объяснения, соотносимые с уже известными наблюдениями. Поэтому, пока нет полного понимания механизма действия, мы, скорее всего, будем совершать логические ошибки и предоставлять терапевтические рекомендации с существенными погрешностями.

Со всеми добытыми данными нам еще предстоит составить надежный прогноз реакции снизу вверх, то есть от рецептора к клиническому симптому. Организм и мозг человека представляются нам слишком сложными, чтобы опираться только на законы более низких уровней организации. Эмердженты, появляющиеся на каждой физиологической ступени, меняют корень проблемы настолько, что ее нельзя адекватно объяснить упрощенным методом. Остается надеяться, что однажды инструменты для такой экстраполяции снизу вверх нам предоставят искусственный интеллект и большие данные. Хотя здесь тоже шансов может быть мало, поскольку большие данные и машинное обучение фактически представляют собой распознаватели ассоциаций и образов, схожие с человеческим мозгом.

Поскольку мы обладаем лишь неполными знаниями о механизме действия психотропных препаратов, ограничения мышления наряду с нашим человеческим алгоритмом обработки информации недостаточно объективны по сравнению с медленным, устойчивым прогрессом, которого в клинической практике мы можем достичь при помощи научного метода и абдуктивного мышления. Не разгадав полный многоуровневый механизм действия лекарственных препаратов, объясняющий терапевтический эффект в отношении синдромов и симптомов, мы не можем по-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

зволить ошибкам, связанным с непониманием механизмов, вытеснить клинические результаты и руководствоваться ими в выборе лечения.

На протяжении всей этой книги я подчеркиваю, что особняком над всеми методами должны стоять клинические решения, формируемые исключительно законченными результатами воспроизводимых двойных слепых РКИ, в которых для уточнения моделей лечения руководствовались байесовской логикой. Это не значит, что мы не должны пытаться понять теорию и углубить свое механистическое и многоступенчатое эмерджентное понимание изучаемой отрасли науки, — напротив. Тем не менее мы также обязаны изучить ограничения каждого метода рационального мышления и понять, насколько далеко нас может увести каждый из подходов (что мы уже обсуждали в 1-й главе).

На учебе и работе врачи часто подробно аргументируют клиническую эффективность, основываясь на предполагаемом механизме действия и — поразительно! — никогда не ссылаются на данные РКИ. Отчасти эту тенденцию можно списать на влияние наших друзей из фармацевтической отрасли. Врачи благодарны фармацевтическим компаниям за инструменты, необходимые нам для лечения пациентов, но ни в коем случае нельзя забывать, что эти предприятия могут оставаться на плаву, только принося прибыль. В попытках увеличить свою долю на рынке под строгим контролем FDA они часто прибегают к хитростям: например, подчеркивая разницу эффектов нейромедиаторов в надежде, что врач, выписывающий лекарство, сочтет эту информацию значимой. Большинство подобных ассоциаций, по сути, фиктивны и напрямую не связаны с клиническим исходом, а следовательно, их нельзя считать рациональным основанием для выбора лечения. Самую полезную информацию о том, какие пациенты лучше всего реагируют на те или иные лекарства, можно найти среди данных о клинических исходах из РКИ. Подбирая препараты для лечения, всегда обращайтесь к данным о разрешении синдрома или облегчении целой группы симптомов (а не какого-то одного), а не принимайте решение на основе предполагаемого механизма действия с иррациональными прогнозами.

Вспомните все это, когда в следующий раз вам представят новый психофармакологический препарат и заверят в его клинической новизне, так как он иначе работает с определенным рецептором. До проведения воспроизводимых РКИ никто не может гарантировать истинность этого заявления. Возможно, в будущем нам удастся расшифровать и эмпирически подтвердить механистические объяснения, а пока доверяйте исключительно собственному внимательному анализу данных о клинических исходах, где описываются клинические синдромы, на которые может воздействовать интересующий вас препарат.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ИТОГИ

В медицинской практике чаще всего прибегают к *абдуктивному мышлению* — построению гипотез на основе неполной информации с их последующей проверкой. Лечебные прогнозы, проверяемые в РКИ, строятся на основе наблюдений клинической пользы, часто сделанных по счастливой случайности. Попытки расшифровать механизмы, лежащие в основе этих клинических исходов, упрощенными методами выходят за пределы доступного уровня сложности. Нельзя полностью разобраться в явлениях с одной ступеньки организации, используя упрощенные процессы более низкого уровня сложности, поэтому межуровневые рассуждения часто сопряжены со значительными ошибками: мы выбираем простые объяснения, соотносимые с известными наблюдениями, в которых не учитываются эмердженты. И хотя мы с нетерпением ждем дня, когда сможем описать механизмы, лежащие в основе нашего лечения, мы не можем допустить, чтобы во время подбора лечения нас сбили с толку иррациональные ошибки в суждениях. На современной ступени понимания рациональные врачи должны руководствоваться только результатами РКИ и их метаанализов, а не сомнительными экстраполяциями от механизмов по принципу снизу вверх.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Часто препараты, казалось бы, с разными механизмами действия могут привести к одним и тем же клиническим исходам.
- Из-за многоуровневой организации экстраполяция от базовых процессов пока невозможна при нашем текущем уровне когнитивных навыков. Нельзя позволить ошибкам, связанным с непониманием механизмов, вытеснить клинические результаты и руководствоваться ими в выборе лечения.
- Подбирая лекарственное средство для лечения, руководствуйтесь исключительно данными о клинических исходах.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Эмердженты:
   а) также относят к многоуровневым процессам;
   б) можно объяснить через более низкие уровни сложности;
   в) включают более низкие уровни организации, несущие основу для более высокоорганизованных структур;
   г) верны варианты а и в.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. По мере того как студенты все выше оценивают свое научное мышление, они:
   а) часто совершают ошибки в межуровневых суждениях;
   б) ошибочно прибегают к обобщенным пояснениям, включая телеологические;
   в) пользуются уже известными наблюдаемыми масштабами;
   г) верно все из перечисленного.
3. Какие из перечисленных утверждений верны (отметьте все подходящие варианты):
   а) одни и те же клинические исходы можно получить только от приема препаратов с аналогичным механизмом действия;
   б) рецепторы, ответственные за эффективность антидепрессантов при большой депрессии примерно одни и те же у всех антидепрессантов;
   в) часто препараты, казалось бы, с разными механизмами действия могут привести к одним и тем же клиническим исходам;
   г) всегда предельно ясно, какие рецепторы ответственны за эффективность, а какие — за побочные эффекты.
4. Какие из перечисленных утверждений верны (отметьте все подходящие варианты):
   а) изониазид был одним из первых ТЦА;
   б) имипрамин был одним из первых ТЦА;
   в) изониазид улучшил настроение у пациентов с туберкулезом;
   г) имипрамин улучшил настроение у пациентов с психозом.
5. Человеческий мозг — это распознаватель ассоциаций и образов, как и... (отметьте все подходящие варианты):
   а) все алгоритмы;
   б) большие данные;
   в) машинное обучение;
   г) ничего из перечисленного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. На спонсируемой фармацевтической компанией лекции (и одобренной FDA) психиатр рассказывает, что новый антидепрессант лучше, чем другие, работает с нарушениями когнитивной функции благодаря его новейшему агонистическому или антагонистическому действию, частичному или нет, на различные серотонергические рецепторы. Какие конкретные данные вам потребуются, чтобы оценить и согласиться с этим утверждением?

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. В спонсируемом фармацевтической промышленностью исследовании сравнили два антидепрессанта. Один посчитали более эффективным, сравнив препараты друг с другом и с плацебо. «Победитель» действует как частичный агонист 5-$НТ_{1В}$-рецептора, тогда как другой не обладает такими свойствами. Что вы можете сказать о механизме действия, основываясь только на этом исследовании? Какие дополнительные данные вы бы хотели запросить?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ФАРМАКОКИНЕТИКА, ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА

Хоть качественную психофармакологическую практику можно вести и без фармацевтического образования, чем больше лечащий врач усвоил на парах по фармакологии, тем лучше для формирования его рациональности. Умение легко ориентироваться в подобных терминах весьма пригодится при оценке опубликованных РКИ. В этой небольшой главе можно найти краткий обзор в помощь рациональному психофармакологу.

Фармакокинетика описывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции препарата с течением времени. Под *фармакодинамикой* понимают изменения, которые лекарственное средство вызывает в организме в зависимости от его локации, связей и химических взаимодействий (Fan and de Lannoy, 2014). *Фармакогеномика* изучает, как генетические особенности пациента связаны с его реакцией на медикаменты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Первое, что нас интересует, когда лекарство попадает в организм (то есть путем инъекционного, орального, сублингвального или трансдермального введения), насколько полным и быстрым будет его всасывание. *Биодоступность* указывает на долю лекарственного вещества, которая достигнет системного кровотока. Скорость определяется *временем достижения максимальной концентрации* (t_{max}) вещества в крови. На оба показателя может повлиять одновременное введение другого препарата или прием пищи, если речь идет о пероральной лекарственной форме. Например, включив в свой рацион добавки с клетчаткой, пациенты могут

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

столкнуться с ухудшением всасываемости принимаемого препарата, что в итоге снизит его эффективность. Биодоступность медикаментов также может меняться в зависимости от разных путей введения или принадлежности к разным производителям, из-за чего их сывороточные уровни будут отличаться. Например, FDA тщательно следит за биодоступностью лекарственных препаратов различных производителей и вмешивается при обнаружении малейших отклонений в рамках одного или нескольких заводов. Тем не менее в США биодоступность препаратов-дженериков может варьировать в пределах 20% (то есть 20% могут быть как со знаком *минус*, так и со знаком *плюс* к оригинальной биодоступности). Производства дженериков разбросаны по всему миру, поэтому строгий контроль за ними невозможен. В связи с этим практикующие врачи должны с большей настороженностью относиться к любым прописываемым дженерикам и иметь в виду, что в аптеке могут заменить оригинальный препарат на дженерик, не уведомив при этом ни врача, ни пациента, даже если в рецепте было указано торговое наименование. Это может привести к клиническим последствиям, например снижению пользы или усилению/сокращению побочных эффектов, причем все из перечисленного может указывать на изменение концентрации препарата в сыворотке. Врачам следует предупреждать своих пациентов о подобных нюансах, чтобы они могли вместе контролировать смену одного дженерика на другой (см. обсуждение лекарства концерта® в главе 7 «Препараты для лечения когнитивных расстройств»).

Далее нас интересует, сколько времени потребуется, чтобы препарат покинул организм, — его *выведение*. Для этого чаще всего обращаются к *периоду полувыведения*: времени, за которое половина разовой дозы препарата покинет кровоток путем экскреции или метаболизма. После этого вещество все равно может оставаться где-то в организме, но в простейшем случае мы подразумеваем, что его там нет (для описания подобной ситуации прибегают к другим величинам). *Эффективный* период полувыведения включает время ($t_{1/2}$), которое требуется для выведения в том числе активных метаболитов препарата, обеспечивающих клинический эффект. В главе 7 («Препараты для лечения тревожных расстройств») можно посмотреть, как некоторые клиницисты применяют эти концепции в работе, и познакомиться со списком литературы по теме.

Зная период полувыведения лекарственного средства, мы можем использовать эти сведения для получения новой информации. В большинстве случаев для достижения равновесной концентрации препарата в сыворотке крови ($C_{av,\,ss}$) требуется примерно пять периодов полувыведения ($5\times t_{1/2}$). Это значит, что при регулярном введении одной и той же дозы средства его объем в кровяном русле спустя пять периодов полувыведения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

остается практически неизменным (например, 5 дней [120 ч] для препарата с $t_{1/2}$= 24 ч, 60 ч для другого препарата с $t_{1/2}$=12 ч). При смене дозировки достижение равновесного сывороточного уровня также займет пять периодов полувыведения. Биодоступность того же средства от нового производителя, даже при сохранении привычной дозировки, скорее всего, будет отличаться от предыдущей, что скажется и на сывороточном уровне. Время, необходимое для достижения максимальной сывороточной концентрации после очередного приема в состоянии равновесной концентрации ($C_{max, ss}$), обозначается как $t_{max, ss}$. Остаточная (минимальная) концентрация в сыворотке крови (C_{trough}) — это концентрация препарата в крови после последнего приема. Пиковый сывороточный уровень (C_{max}) отражает максимальную концентрацию.

Достигнув $C_{av, ss}$, мы понимаем, за сколько времени препарат выведется из организма при внезапном прекращении приема, если нет физиологических нарушений: потребуется пять периодов полувыведения. Так мы сможем представить, насколько сильно будет перекрываться эффект разных лекарственных препаратов при коррекции схемы, как долго пациент продолжит наблюдать благоприятные или нежелательные эффекты, а также рассчитать безопасную скорость отказа от лекарственного средства или постепенного снижения его дозы (опять же, см. главу 7 «Препараты для лечения тревожных расстройств»).

Степень связывания с белками определяет долю препарата, которая связывается с белками плазмы крови, по сравнению с той, которая может свободно взаимодействовать с клеточными рецепторами, и обычно выражается в процентах (например, у флуоксетина она составляет 94–95%). Иногда подсчитывают *общий* сывороточный уровень средства, включая связанную с белками фракцию, а иногда — только уровень *свободной* его доли: несвязанной фракции. Врачи в интересах диагностики и лечения из двух показателей обычно выбирают какой-то один.

Начиная работать с новым пациентом, важно учитывать, где именно метаболизируется препарат. Какие-то лекарственные средства выводятся из организма в неизменном виде (см. материал о литии и габапентине в главе 7 «Препараты для стабилизации настроения»); множество других метаболизируются в печени, некоторые — в почках, оставшиеся выводятся через желудочно-кишечный тракт, легкие или кожу. Поэтому наличие у пациента печеночной или, например, почечной недостаточности может повлиять на выбор лекарства. Также необходимо учитывать общее состояние здоровья, пол, возраст и иногда даже этническую принадлежность каждого больного с точки зрения того, как они могут сказаться на ожидаемой фармакокинетике выбранного медикамента (см. параграф «Фармакогеномика» этой главы).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Фармакокинетические данные можно детализировать еще больше: там будут и компартментные методы анализа, и проницаемость (например, через гематоэнцефалический барьер), и объем распределения, и куда более подробные сведения о метаболизме. Тем не менее даже тех немногих приведенных здесь принципов клиническому психофармакологу будет достаточно, чтобы подобрать рациональную схему лечения, учитывающую ограничения рекомендуемого лекарственного средства.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Как только лекарство попадает в организм, наше внимание начинают занимать его мишени: с какими рецепторами оно связывается и насколько прочной получается их связь? Что это за препарат: *агонист* рецептора, усиливающий работу последнего, или же *антагонист,* наоборот, блокирующий его? Некоторые средства относятся к *частичным агонистам*, что подразумевает слабую стимуляцию действия, из-за чего эффект оказывается хуже, чем у чистого агониста (см. обсуждение арипипразола в главе 7 «Препараты для лечения психоза»). Специфичность рецептора указывает на количество разновидностей молекул, с которыми у него может быть сродство. Многие вещества могут по-своему связываться с рецепторами разных типов (это явление назвали *селективностью*) и фактически связываться не со всеми компонентами рецептора, что на выходе дает уникальный эффект (см. параграф «Препараты для лечения нарушений сна» в главе 7). Способность молекулы связываться с рецептором характеризуется *аффинностью*, которая на самом деле определяет, насколько вещество активно. Ее описывает равновесная константа диссоциации (K_d): низкая K_d указывает на высокую связывающую способность. Маркетологи могут попытаться убедить врачей, назначающих лекарства, что от аффинности зависит эффективность, хотя на самом деле та всего лишь определяет дозировку (Waldman, 2002). Показатель активности вещества не имеет другого значения: можно объяснить обеспокоенным пациентам, что препараты с более высокими дозировками просто менее активные, «слабее» остальных, а лекарства с меньшими дозировками (высокой активностью) «сильнее» других.

Терапевтический индекс позволяет понять, насколько эффективная доза лекарства близка к его токсической дозе. По возможности врачи предпочитают назначать препараты с высоким терапевтическим индексом, так как в этом случае токсическая доза делится на эффективную. Величина t_{dur} означает ожидаемую продолжительность фармакологической реакции.

Принимайте во внимание все возможные межлекарственные взаимодействия, которые могут возникнуть при каждом назначении нового ле-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

карственного препарата, поскольку они могут привести к неожиданному токсическому эффекту или нивелировать пользу лечения. Важно учитывать любые текущие препараты, выписанные другими специалистами, даже если они принимаются только по мере необходимости, от случая к случаю. Межлекарственные взаимодействия часто связаны с конкуренцией за связывание с сывороточным белком, о чем мы уже упоминали, конкурентным влиянием или усилением действия одного препарата из-за метаболизма другого посредством ферментной системы цитохрома P450 (Guengerich et al., 2016; табл. 6.1). И хотя большинство врачей способны удержать в голове несколько важнейших взаимодействий (см. обсуждение ламотриджина и вальпроата натрия в главе 7 «Препараты для стабилизации настроения»), их настолько много, что проверка по справочникам, электронным или печатным, должна войти у вас в привычку. Во многих электронных медицинских картах предусмотрена сверка лекарственных взаимодействий, однако, чтобы понять, насколько точны эти рекомендации, нужно сначала изучить возможности программы — некоторые из них ошибаются и переоценивают или недооценивают риски. Не стоит опираться исключительно на их данные, назначая лекарства, — лучше обратиться к своим проверенным справочникам, а подобные системы использовать только в качестве запасного варианта. В вопросах межлекарственных взаимодействий рациональные психофармакологи никогда не полагаются только на фармацевта, хотя с благодарностью принимают их помощь в качестве второй или третьей меры предосторожности.

ФАРМАКОГЕНОМИКА

Перспективным помощником на начальном этапе подбора лучшей схемы может стать генетический анализ, который позволит сократить число проб в амбулаторных условиях или стационаре. Возможность заранее узнать, как пациент отреагирует на то или иное лекарство, выглядит очень заманчиво. И хотя прогнозирование эффективности все еще оставляет желать лучшего, уже есть платные технологии, позволяющие составить некое представление о переносимости лекарств у отдельных пациентов. Знание о полиморфизмах рецепторов, переносчиков и CYP45-ферментов пригодится при подборе некоторых антидепрессантов и антипсихотиков и определении их дозировок (Hicks et al., 2015; Reynolds et al., 2014). Многие врачи и даже целые организации уже всецело внедряют использование этих сведений в повседневной практике, хотя другие отмечают, что технология еще недостаточно совершенна для того, чтобы на ее рекомендации могли опираться специалисты или пациенты, а также сетуют

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 6.1. Частичный список субстратов, ингибиторов и индукторов цитохрома P450

Цитохром P450	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
3A4	Алпразолам (+3A5), арипипразол, циталопрам, кломипрамин, декстрометорфан, диазепам, пимозид, симвастатин, тразодон, верапамил (+3A5), зипрасидон, золпидем	Эритромицин, флувоксамин, норфлуоксетин℘, верапамил	Карбамазепин, модафинил℘, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат
1A2	Кофеин, кломипрамин, клозапин, дулоксетин, оланзапин, золпидем	Флувоксамин	Карбамазепин, курение сигарет (полициклические ароматические углеводороды), модафинил℘
2D6	Амфетамин, арипипразол, атомоксетин, декстрометорфан, дулоксетин, рисперидон, венлафаксин	Бупропион, флуоксетин, флувоксамин, противовирусные препараты против ВИЧ (ритонавир), пароксетин, сертралин, зипрасидон (слабый)	
2C19	Циталопрам, кломипрамин, диазепам, фенитоин	Флувоксамин, модафинил℘, окскарбазепин	Карбамазепин, фенитоин, примидон
2C9	Ибупрофен, лозартан, вальпроевая кислота, варфарин, золпидем	Флувоксамин, пароксетин, сертралин	Карбамазепин, фенитоин, зверобой
2B6	Бупропион, кетамин, метадон℘	Сертралин	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин

на ее дороговизну (Weinshilboum and Wang, 2017). Генетический анализ может прийти на помощь, когда нет возможности спрогнозировать переносимость препарата в клинических условиях, однако, к сожалению, из-за высокой вероятности ложноотрицательных и ложноположительных результатов для биомаркеров большинство находит эту технологию недостаточно надежной для использования в рутинной рациональной практике

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

(Bousman and Hopwood, 2016; Rosenblat et al., 2017). Как бы то ни было, в рациональной психофармакологии генетический анализ следует считать лишь частью общей оценки и при принятии решений воспринимать его как один из многих аспектов, а ни в коем случае не считать приоритетным.

ИТОГИ

Фармакокинетика описывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и экскреции препарата с течением времени. Под *фармакодинамикой* понимают изменения, которые лекарственное средство вызывает в организме в зависимости от его локации, связей и химических взаимодействий. *Фармакогеномика* изучает, как генетические особенности пациента связаны с его реакцией на медикаменты, и пока в повседневной амбулаторной или стационарной практике ее можно использовать только для прогнозирования переносимости препарата.

Фармакокинетика оперирует показателями биодоступности (объема вещества, попадающего в системный кровоток); времени до достижения максимальной концентрации (t_{max}); периода полувыведения или времени, необходимого для 50% элиминации ($t_{1/2}$) оригинальной (или исходной) молекулы; времени, необходимого для 50% элиминации вещества, включая все его клинически активные метаболиты (эффективный период полувыведения); равновесного сывороточного уровня ($C_{av, ss}$ = пять $t_{1/2}$) и, наконец, уровней свободного, общего и связанного с белками вещества в сыворотке крови. У каждого пациента следует сопоставлять локализацию метаболизма лекарственного препарата с наличием возможных нарушений этого органа или ткани. При коррекции схемы особенно важно рассчитывать элиминацию каждого выписанного лекарственного средства.

Фармакодинамика описывает рецепторы и их специфичность, селективность препаратов при связывании с рецепторами и то, как они влияют на работу последних: агонисты усиливают действие рецепторов, антагонисты блокируют, а частичные агонисты в слабой форме повышают рецепторную активность. Связывающая способность (K_d) определяет силу, а следовательно, дозировку препарата, а не его эффективность. Высокий терапевтический индекс означает, что токсическая доза средства намного выше, чем эффективная доза. Межлекарственные взаимодействия, подразумевающие конкуренцию за связывание с белками или взаимное влияние на метаболизм через систему цитохрома P450, могут коснуться любой комбинации препаратов. Опираясь на достоверные источники, подобные взаимодействия следует определить и компенсировать еще до назначения препаратов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- На биодоступность, характеризующую фракцию препарата, попавшую в системный кровоток, могут повлиять другие препараты или добавки, прием пищи, способ введения или выпуск лекарственного препарата разными производителями.
- При коррекции схемы следует учитывать эффективный период полувыведения.
- Следует проверять, чтобы место метаболизма препарата не навредило здоровью пациента.
- Перед назначением средства врач обязан спрогнозировать возможные межлекарственные взаимодействия, сверившись с достоверными источниками.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Производители нового препарата заявляют, что его время достижения максимальной концентрации (t_{max}) составляет 3 ч, а период полувыведения ($t_{1/2}$) — 6–10 ч. Спустя три дня пациент захотел прекратить прием из-за нежелательных эффектов. Сколько времени потребуется для выведения препарата из организма при безопасном прекращении приема:
   1) 6–10 ч;
   2) 18–30 ч;
   3) 30–50 ч;
   4) 3 ч.
2. Какой из двух препаратов с одинаковой ожидаемой эффективностью пациент перенесет лучше:
   1) с более высоким терапевтическим индексом;
   2) с более низким терапевтическим индексом;
   3) терапевтический индекс не имеет значения, поэтому разницы нет.
3. Какие из следующих утверждений верны (отметьте все подходящие варианты):
   1) связывающая способность — это мера эффективности;
   2) связывающая способность определяет силу;
   3) связывающая способность определяет дозировку;
   4) ничего из перечисленного.
4. Какие из следующих утверждений верны (отметьте все подходящие варианты):
   1) у препарата без активных метаболитов эффективный период полувыведения будет равен $t_{1/2}$;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2) у препарата с активными метаболитами эффективный период полувыведения будет равен $t_{1/2}$;
3) у препарата с активными метаболитами эффективный период полувыведения будет больше $t_{1/2}$;
4) у препарата с активными метаболитами эффективный период полувыведения будет меньше $t_{1/2}$.

5. Межлекарственные взаимодействия могут быть обусловлены (отметьте все подходящие варианты):
1) конкуренцией за связывание с белками;
2) конкурентным действием через ферментную систему цитохрома Р450;
3) усилением метаболизма через ферментную систему цитохрома Р450;
4) конкурентным всасыванием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациентка гордо демонстрирует вам 14-страничную распечатку фармакогеномного тестирования, которое она по собственной инициативе прошла в ближайшей лаборатории, отдав 400$ сверх страховки. Там каждому антидепрессанту, который она могла бы принимать, присвоены баллы эффективности и переносимости. Как можно использовать эту информацию и какими аргументами вы воспользуетесь, чтобы объяснить пациентке ограниченность этих данных?
2. Пациентка, один раз в день принимающая эффективное и хорошо переносимое ею антипсихотическое средство, сообщает, что ее гастроэнтеролог посоветовала ей ежедневно принимать добавки с клетчаткой. Что вы можете порекомендовать своей пациентке, чтобы она могла и соблюсти эти указания, и сохранить реакцию на антипсихотик?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

КАТЕГОРИИ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

В отличие от всех остальных глав с призывами тщательно, исчерпывающе и методично подходить к информации и выбору лечения, в этой главе вы найдете конкретные психофармакологические инструменты, которые стоит рассмотреть в работе. Многие источники с этими данными врач может отыскать сам, а как оценивать каждый из них при помощи научного метода, мы уже обсуждали. В этой главе мы добавим историческую справку. Большинство читателей не станут читать об историческом событии, не попытавшись вникнуть в его культурный, хронологический и политический контекст. Что можно понять об американских, французских или русских революциях, не зная обстоятельств, которые им предшествовали? Точно так же рациональный психофармаколог должен подходить к выбору фармакологического средства для пациентов только с пониманием всего многообразия вариантов лечения. Поэтому каждый раздел этой главы начинается рассказом о первых доступных методах лечения, а заканчивается обзором самых современных. Новейшие или наиболее популярные варианты не всегда оказываются самыми лучшими, поэтому практикующие врачи должны ориентироваться во всех доступных позициях, независимо от того, появились те раньше или позже: так можно всеохватно оценить предлагаемое лечение. Не всегда лучшие показатели эффективности и безопасности — повод менять назначения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Пациенты, обращающиеся за психиатрической помощью, чаще всего жалуются именно на тревожные симптомы независимо от основного диагноза. В большинстве случаев тревожность лучше всего снимается лечением главного, первичного синдрома; в дополнительном назначении противотревожных препаратов часто нет ни необходимости, ни преимуществ (см. главу 4). В этом разделе мы сосредоточимся на лекарственных средствах для лечения первичных диагнозов тревожных расстройств, называемых малыми транквилизаторами и анксиолитиками.

В XIX в., до того как появились законные и более одобряемые наукой средства, для подавления тревоги широко использовались опиаты и каннабис, не говоря уже об алкоголе (Horwitz, 2009). В популярных книгах и фильмах рюмка бренди часто фигурирует как способ «успокоить нервы». По различным показаниям, включая эмоциональную нестабильность, прописывалась, рекламировалась и продавалась опиатная настойка лауданум, знакомая читателям мистических произведений. Бромиды использовали как седативные и противосудорожные средства; к концу века они стали даже популярнее опиатных алкалоидов, пока их применение не ограничили из-за токсичности. В первой половине XX в. лидерство среди седативных и противосудорожных лекарственных препаратов досталось барбитуратам, однако мепробамат и бензодиазепины, появившиеся в 1950-х и 1960-х годах соответственно, заставили их существенно потесниться в связи с рисками передозировки и развития зависимости (López-Muñoz et al., 2005).

Мепробамат, считающийся первым малым транквилизатором, активно продвигался как эффективный анксиолитик без седативного действия, хотя это производное карбамата, родственного карисопродолу и метокарбамолу, которое *на самом деле обладает* успокаивающим эффектом и не слишком превосходит барбитураты по безопасности (Rho et al., 1997). В начале — середине 1960-х его место заняли бензодиазепины.

В 1960 и 1963 гг. появились первые синтезированные и доступные к продаже бензодиазепины — хлордиазепоксид и диазепам соответственно. Благодаря меньшему угнетению дыхательной функции по сравнению с барбитуратами (особенно при пероральном приеме), а также меньшей частоте возникновения привыкания и злоупотребления поначалу их считали более безопасными (Wick, 2013). Тем не менее внутривенное введение все еще несло значительную опасность угнетения и остановки дыхания (Bailey et al., 1986; Forster et al., 1980). В 1965 г. получили итоговый ак-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

тивный метаболит этих двух веществ, оксазепам, вдобавок к нитразепаму. В 1970-х годах FDA одобрила флуразепам, который в основном применяли при нарушениях сна; разрешение также получил клоназепам, который назначали при тревожности. Последними бензодиазепинами, одобренными к середине — концу 1970-х годов стали клоназепам и лоразепам, которые применяли в качестве противосудорожных препаратов. Лоразепам пользовался особой популярностью в отделениях неотложной помощи благодаря возможности легкого внутривенного введения и быстрого всасывания даже при внутримышечном введении (Griffin et al., 2013). Поэтому многие врачи (не психиатры) лучше всего знакомы именно с ним.

В начале 1980-х годах на рынок вышел темазепам, еще один активный метаболит диазепама наряду с галазепамом℗, алпразоламом и триазоламом. Завершили десятилетие квазепам, с которым многие специалисты отказывались работать из-за его «ненужности и аналоговости», и мидазолам, широко применявшийся в качестве седативного средства на краткосрочных амбулаторных процедурах, например колоноскопии. Триазолам, несмотря на очень быстрое начало действия (0,5–2 ч) и короткий период полувыведения (2 ч), в итоге растерял свою популярность из-за большей близости летальной дозы к эффективной — сейчас им в основном пользуются стоматологи, которым нужно успокоить своих пациентов во время процедур. Широкое признание получил алпразолам, который изначально позиционировался одновременно как анксиолитик и антидепрессант, хотя он не способен справиться с большой депрессией и даже может усугубить ее. Его появление совпало с разработкой протоколов лечения панического расстройства, что, возможно, и повысило привлекательность этого препарата (Ballenger et al., 1988).

Эстазолам и клобазам — новейшие бензодиазепины, одобренные к применению FDA на территории США. Эстазолам используется исключительно как седативно-гипнотическое средство. Клобазам, которым с 1975 г. весь мир лечит тревожные расстройства, а с 1984 г. — эпилепсию, в Канаде был разрешен только в 2005 г., а в США — в 2011 г., причем только для нескольких форм эпилепсии, как в Великобритании, так и в других странах Содружества. В Индии и Соединенном Королевстве клобазам также назначают в качестве быстродействующего средства при ажитации и тревожности у пациентов с психозом. Примечательно, что при депрессивных расстройствах его применение одобрено только на фоне параллельного лечения антидепрессантами: в одиночку бензодиазепины при нестабильности настроения могут повысить риск суицида [например, клобазам (Фризиум♣), таблетки по 10 мг (Электронный справочник лекарственных средств, 2018)]; это нужно иметь в виду при назначении любого бензодиазепина.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Бензодиазепины можно рассортировать по периодам полувыведения — полезный аспект при принятии клинического решения (табл. 7.1). Чем дольше период полувыведения, тем больше времени требуется для достижения равновесного сывороточного уровня препарата и тем дольше он останется в организме, даже после прекращения приема. Период полувыведения также влияет на то, как пациенты переносят отказ от приема лекарственного средства и как скоро после завершения приема могут испытать синдром отмены, хотя и не всегда показывает, насколько тяжело будет протекать этот синдром. Тем не менее по периоду полувыведения нельзя спрогнозировать продолжительность желаемого клинического эффекта.

Зная период полувыведения препарата, мы можем примерно подсчитать, когда он покинет организм, с поправкой на индивидуальные особенности метаболизма и экскреции, например, при нарушении функций печени и почек (см. главу 6). Как мы уже обсуждали в главе 3, необходимо еще до назначения оценить состояние почек и печени. Большинство бензодиазепинов метаболизируются в печени, причем метаболиты обычно сохраняют психоактивное действие. Диазепам, например, распадается на три активных метаболита, и все они продаются как отдельные препараты: нордиазепам (также называемый десметил-диазепам) и темазепам, который дальше метаболизируется в оксазепам, выводящийся из организма через почки. Период полувыведения исходного препарата равен 24–48 ч; равновесные уровни при стандартном дозировании достигаются за 5–14 дней. Период полувыведения основного метаболита, нордиазепама, может составлять от 50 до 120 ч, а равновесные уровни устанавливаются примерно к 21-му дню приема (Calcaterra and Barrow, 2014). Рациональное планирование приема любых препаратов подразумевает знание фармакокинетики и фармакодинамики исходных соединений и их активных метаболитов, из чего можно рассчитать эффективный период полувыведения (Boxenbaum and Battle, 1995). Поскольку выведение оксазепама происходит исключительно через почки, следует с большей осторожностью назначать его при почечной недостаточности (Greenblatt et al., 1975). Темазепам, чей эффективный период полувыведения короче, чем у нордиазепама ($t_{1/2}$ 5–11 ч), если нет проблем с печенью, применялся в качестве снотворного средства (Heel et al., 1981).

Продолжительность эффективного периода полувыведения важно соотносить с клинической задачей. Например, хлордиазепоксиду долго отдавали предпочтение при детоксикации от алкоголя и бензодиазепинов во многом из-за его длительного периода полувыведения: 5–30 ч у исходного вещества и 36–200 — у активного метаболита десметил-диазепама, а у пациентов пожилого возраста иногда даже дольше (Sachdeva et al., 2015;

https://t.me/medicina_free

Таблица 7.1. Распространенные бензодиазепины: периоды полувыведения и активные метаболиты

Бензодиазепин	Период полувыведения, часы	Активные метаболиты	Эффективный период полувыведения, часы
Алпразолам	6–5	4-гидроксиалпразолам, α-гидроксиалпразолам (слабый)	12–20
Хлордиазепоксид	5–30	Нордиазепам, оксазепам	36–200
Клоназепам	18–60	Нет	18–60
Дикалия клоразепат	40–50	Нордиазепам, оксазепам	36–200
Диазепам	20–48	Нордиазепам, темазепам, оксазепам	24–80
Эстазолам	10–24	4-гидроксиэстазолам, 1-оксоэстазолам (слабый)	12–30
Флуразепам	40–100	Норфлуразепам, N_1-гидроксиэтилфлуразепам	47–250
Лоразепам	12	Нет	12
Мидазолам	1,5–2,5	α_1-Гидроксимидазолам, норфлуразепам	1,8–6,4
Оксазепам	5,7–10,9	Нет	5,7–10,9
Празепам	29–90	Нордиазепам, 3-гидроксипразепам, оксазепам	36–200
Темазепам	0,4–0,6	Оксазепам	12
Триазолам	1,5–5,5	Нет	1,5–5,5

Vozeh, 1981). Более половины дозы, принятой в первый день, фактически сохраняет эффективность на следующий день, и так далее; поэтому при прекращении приема снижение дозы препарата в организме происходит очень медленно, что в разы снижает риск развития синдрома отмены. Период полувыведения у флуразепама примерно такой же долгий, 47–100 ч, однако здесь это приводит к нежелательному накоплению средства и чрез-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

мерному седативному эффекту, не предусмотренному при ежедневном приеме в качестве снотворного у большинства пациентов.

Применение ни одного из бензодиазепинов не обходят стороной вопросы толерантности, синдрома рикошета и физиологической зависимости. Прием этих препаратов может перерасти в психологическую зависимость и злоупотребление, а может и не перерасти, так что эти аспекты не обязательно связаны с упомянутыми характеристиками. О *толерантности* говорят, когда со временем для поддержания клинического эффекта, полученного при исходной эффективной дозе и уровне, требуется больший сывороточный уровень бензодиазепина — по-видимому, из-за снижения чувствительности рецепторов (Miller et al., 1988). *Синдром рикошета* означает, что при быстром или резком отказе от препарата симптомы могут ненадолго вернуться, причем с большей тяжестью, чем до лечения. Это явление отличается от простого рецидива из-за прекращения лечения. Под *физиологической зависимостью* понимают возникновение физиологического синдрома отмены после завершения приема, особенно если это случилось слишком резко (Shader and Greenblatt, 1993).

Опиатная зависимость по определению при резком прекращении приема приводит к ужасающей «ломке» или синдрому отмены, но сама по себе не смертельна. Но, как гласит народная мудрость, опиатная ломка не убьет вас, но заставит позавидовать мертвым; чаще всего ее сопровождают тревожность, потливость, сильные мышечные судороги и желудочно-кишечные расстройства. А вот синдром отмены бензодиазепинов, напротив, может привести к летальному исходу (Lann and Molina, 2009), причем это может произойти даже при регулярном приеме прописанных препаратов, а не только из-за злоупотребления. Аналогично может протекать синдром отмены алкоголя (Santos et al., 2017) с риском тонико-клонических приступов, который может проявляться интенсивной ажитацией, тремором, раздражительностью, тошнотой, рвотными позывами, диафорезом (потливостью), пальпитациями, головной болью, нарушением концентрации и мышечным дискомфортом (Pétursson, 1994).

Выбирая, прописывая и отменяя бензодиазепины, врач всегда должен помнить о профилактике синдрома отмены. Пациент, принимающий бензодиазепины или прекращающий их курс, должен находиться под тщательным наблюдением: важно фиксировать любые неожиданные симптомы отмены после пропущенных доз, непредъявленных рецептов или ошибок назначения других специалистов. Если пациент ложится в больницу на операцию или по другим причинам, у него должна быть возможность продолжать курс своих препаратов или безопасно снижать дозу. Принимая больного у себя в кабинете, обращайте внимание на симптомы, повышенные пульс и давление, которые могут предупредить о возможности синдро-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ма отмены. При любых сомнениях всегда проверяйте показатели жизненно важных функций наряду с их устной оценкой. К сожалению, у пациентов слишком часто возникает синдром отмены бензодиазепинов по вине врача, не ориентирующегося в различных периодах полувыведения этих средств.

В большинстве случаев разумно снижать дозу бензодиазепинов на 25% каждые 14 дней, однако этот шаг нужно адаптировать к клинической ситуации с учетом периодов полувыведения, дозировки и продолжительности лечения, не забыв о параллельно принимаемых лекарственных и других средствах. Например, у алпразолама и лоразепама короткие периоды полувыведения, поэтому безопасно сокращать дозу по завершении лечения достаточно сложно. Снижение дозы бензодиазепинов короткого действия, которые пациенты принимали 2–4 мес или дольше, занимает больше времени, возможно, более 2–4 мес. А бензодиазепины с более длинными фактическими или эффективными периодами полувыведения, например клоназепам или диазепам, можно спокойно заменять или уменьшать их дозировку. Выбирая бензодиазепины с более длительными периодами полувыведения в самом начале или переходя к ним в процессе лечения, вы почти наверняка окажетесь в выигрыше, избежав абстинентных симптомов (например, тошноты, тревожности, бессонницы), которые могут появиться даже при грамотном снижении дозы. Во время и после этого процесса старайтесь отличать друг от друга синдром рикошета, синдром отмены и рецидив симптомов. Все это может случиться примерно к концу процесса, и лучшее решение в этом случае — замедлить снижение или продолжать курс препарата в меньшей дозе (Shader and Greenblatt, 1993).

Бензодиазепины показаны (и назначаются) для лечения судорог, бессонницы, спастичности мышц, тремора, алкогольной абстиненции и тревожности. В 1970-х годах этот класс препаратов оказался самым прописываемым в США. Позднее в том же десятилетии, обратив внимание на чрезмерное использование препарата, оценив вызываемые им зависимость и привыкание, в обществе стали призывать к более ответственному назначению препарата и более строгому контролю за его приемом. К сожалению, идею более тщательного контроля [прозрачность диагноза, альтернативные варианты лечения (включая психотерапию), регулярные посещения врача и определение терапевтических конечных точек] многие восприняли неправильно, посчитав, что для обеспечения безопасности приема бензодиазепинов нужно всего лишь ограничиться их краткосрочным использованием. Тем не менее в некоторых случаях может потребоваться длительный прием (Stevens and Pollack, 2005; Veronese et al., 2007; Worthington et al., 1998), так что к оценке и контролю разных по продолжительности курсов лечения бензодиазепинами следует относиться одинаково ответственно.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В целом к бензодиазепинам относятся как к хорошо переносимым лекарствам, однако побочные эффекты никуда не делись. Проблемой может стать седация, особенно при слишком высокой дозе или в начале лечения, пока у пациента не успела развиться толерантность к такому эффекту (Lucki et al., 1986), — это может повлиять на работоспособность больного или на его безопасность при вождении машины. У пожилых пациентов при приеме любых бензодиазепинов повышается риск падений и на 24% чаще происходят переломы, особенно в первые 2–4 нед курса (Wagner et al., 2004). И хотя при лечении тревожности бензодиазепины могут улучшить когнитивную функцию (Fabre and Putman, 1988), краткосрочный прием этих препаратов способен вызвать временное ухудшение умственных способностей, как это бывает с антихолинергическими и антигистаминными средствами (Tannenbaum et al., 2012). Затем ученые попытались выяснить, могут ли нарушения памяти сохраняться в течение длительного периода после прекращения приема с поправкой на синдром отмены. Сегодня исследователи еще не пришли к общему выводу по этому вопросу, так как во многих ранних работах находили методологические проблемы. В более прозрачных испытаниях клинически значимой связи не выявили (Gray et al., 2016; Stewart, 2005). Кроме того, необходимо помнить о перекрестной толерантности бензодиазепинов с барбитуратами и алкоголем: поэтому, несмотря на то что первые могут использовать для лечения синдрома отмены двух последних, их одновременное применение может закончиться смертельной передозировкой.

Впервые о возможности лечения тревожности β-блокаторами, например пропранололом, написали в 1966 г. (Granville-Grossman and Turner, 1966). Затем последовали попытки продемонстрировать, что они не только безопаснее, но и эффективнее бензодиазепинов (Turner, 1989), а пропранолол, особенно среди неспециалистов, заработал славу действенного препарата. К сожалению, убедительных данных в пользу этого нет (Steenen et al., 2016). И хотя пропранолол, судя по всему, действительно помогает облегчить тремор и другие периферические симптомы тревоги, все еще недостает убедительных РКИ, доказывающих центральный анксиолитический эффект. Поэтому можно предположить, что благодаря подавлению физических симптомов пациенты кажутся спокойнее самим себе и окружающим, и интенсивность страха, порождаемого этими симптомами, снижается.

Благодаря влиянию на реконсолидацию памяти β-блокаторы лучше, чем остальные препараты для лечения тревожности, могут справляться с посттравматическим стрессовым расстройством (Brunet et al., 2008; Lonergan et al., 2013; Schwabe et al., 2013), хотя для подтверждения и оценки масштаба этого эффекта, а также его применимости к наиболее тяжелым

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

травматическим воспоминаниям требуются дальнейшие исследования (Brunet et al., 2018; Burbiel, 2015; Steenen et al., 2016). Среди рисков применения β-блокаторов можно выделить ухудшение или усиление депрессивного настроения (Huffman и Stern, 2007; Patten, 1990); они обычно противопоказаны пациентам с астмой и другими хроническими заболеваниями легких, некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, симптоматической брадикардией и атриовентрикулярной блокадой (Pozzi, 2000; Zafrir and Amir, 2012). Резкое прекращение приема без должного многонедельного снижения дозы при острой сердечной недостаточности может привести к летальному исходу (Prichard and Walden, 1982). Назначая β-блокаторы для лечения тревожных расстройств, следует тщательно взвесить все за и против с учетом текущего уровня доказательств достаточной эффективности.

Хоть ИОЗСН, включая ТЦА и СИОЗС, обычно относят к *антидепрессантам*, они достаточно эффективно лечат тревожные расстройства, даже если нет нарушений настроения. О каждом из них мы подробно поговорим в следующем разделе; здесь они будут упомянуты только в контексте лечения тревожных расстройств.

Одним из первых средств, у которых обнаружили способность лечить паническое расстройство, был имипрамин (Klein 1967; Pohl et al., 1982). Другие ИОЗСН, например его вторичный амин дезипрамин и амитриптилин, наряду с ИМАО и СИОЗС, в частности сертралин и пароксетин, оказались столь же эффективны, в том числе для генерализованного и социального тревожных расстройств (Canton et al., 2012). В отличие от первых анксиолитиков, для достижения эффекта этим средствам требуется минимум 1–2 нед, а чаще — 4–6. Их необходимо принимать ежедневно, хотя обычно только раз в день, и нельзя использовать от случая к случаю. Благодаря доказанной эффективности, отсутствию предпосылок для развития зависимости и относительной безопасности ТЦА, ИОЗСН и СИОЗС многие, подбирая лечение детям, подросткам и взрослым с тревожными расстройствами, считают их препаратами первого выбора (Katzman et al., 2014; Wehry et al., 2015) и полезными в долгосрочной перспективе (Batelaan et al., 2017).

Сообщалось, что средство, взаимодействующее с нейротрансмиттером γ-аминомасляной кислотой, под названием габапентин, эффективно при лечении социального тревожного расстройства (Pande et al., 1999). Не нашлось ни одного РКИ, где была бы зафиксирована эффективность габапентина в лечении генерализованных тревожных расстройств, кроме того, его не признали достаточно действенным для терапии остальных тревожных расстройств (Berlin et al., 2015). С фармакологической точки зрения у габапентина есть несколько особенностей, отличающих его от других

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

препаратов: он в неизменном виде выводится почками с примерно пятичасовым периодом полувыведения, если не нарушена почечная функция. В организм он попадает путем опосредованной абсорбции: из желудочно-кишечного тракта в кровоток его переносит особая молекула. После предельного насыщения такого посредника прекращается и всасывание габапентина. Максимальная доза, которая может попасть в организм за 5 ч, равна примерно 1,400–1,600 мг — это безопасная величина; таким образом, при отсутствии почечной дисфункции передозировка невозможна.

Габапентин отличается от ИОЗСН и СИОЗС и похож на бензодиазепины тем, что его можно принимать лишь по необходимости, а для длительного применения придется обновлять дозу 3–4 раза в день, так как спустя 5 ч клиническая польза исчезает. Ученые не единожды пытались разработать версии длительного действия, но до сих пор все эти средства либо потерпели неудачу [например, гастроретентивный габапентин, торговое название — грализ® (Gralise)], либо только недавно смогли обеспечить удовлетворительную корреляцию суточных сывороточных уровней с формой короткого действия [например, габапентин энакарбил замедленного высвобождения, горизант® (Horizant)]. Судя по всему, биодоступность последнего выше, поэтому его дозировка составляет одну треть от той, что рекомендована для стандартного габапентина короткого действия (Swearingen et al., 2018).

На ранних этапах курса лечения габапентином могут возникнуть побочные эффекты — тошнота, седация и головокружение, поэтому прием стандартных форм короткого действия нужно начинать с низких доз, например 100 мг. Далее можно еженедельно увеличивать дозу на 100 мг до тех пор, пока она не дойдет до более общеупотребимых 300–1200 мг и не разовьется устойчивость к побочным эффектам. При необходимости эпизодичного приема габапентина, например из-за боязни публичных выступлений, часто требуется доза 300–400 мг; она хорошо переносится, однако перед применением до выступлений, презентаций или экзаменов рекомендуют проверить свою реакцию, приняв пробную дозу. При таком сценарии пациентам следует выпить лекарство за два часа до события, так как пиковые уровни препарата достигаются за 120 мин.

Среди препаратов для лечения тревожности затерялось одно любопытное, но малоизвестное средство — агонист 5-HT1A-рецепторов буспирон. Буспирон числится на рынке как анксиолитик, не вызывающий привыкания; обычно говорят, что в этом лекарстве мечты есть все — кроме эффективности. Он не взаимодействует с γ-аминомасляной кислотой и лишен опасностей опиатов, барбитуратов, карбаматов и бензодиазепинов. Еще, в отличие от перечисленных веществ, достижение положительного дей-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ствия занимает 2–4 нед, как у ИОЗСН, СИОЗС и ТЦА (о чем мы уже говорили), и при лечении большой депрессии (обсудим позже). Поэтому буспирон не подходит для быстрого или кратковременного лечения тревожности. Фактически эффект препарата настолько слабый, что его назначают только для лечения генерализованных тревожных расстройств, хотя и он пользовался недолгой популярностью в качестве средства, усиливающего действие ИОЗСН и СИОЗС, которые не справились со своей задачей при приеме в качестве монотерапии.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Подбирая антидепрессанты, мы должны четко ориентироваться на фактический синдром и не путать его с симптомом депрессивного настроения. Целесообразно ли лечить депрессию при биполярном расстройстве антидепрессантами? Назначая антидепрессанты при работе с «депрессией», мы часто подразумеваем именно синдром большой депрессии. Важно донести эту мысль до пациентов: так им будет проще понять, почему пить антидепрессанты каждый раз, когда снижается настроение, не лучшая идея. Если нет нейровегетативных симптомов, на которые воздействуют антидепрессанты (согласно РКИ), не стоит ждать и положительного ответа со стороны настроения. Единственное исключение — диагноз дистимического расстройства, где реакция наблюдается в 50% случаев (Kocsis et al., 1997).

Если не принимать во внимание амфетамины, первые антидепрессанты появились около 1953 г. и включали ИМАО и ТЦА. Как уже упоминалось в 5-й главе, изониазид, неспецифический ИМАО, был первым лекарственным средством, которое стали использовать для лечения симптомов клинической депрессии, а вскоре за ним последовал ТЦА имипрамин, уступив роль более переносимого альтернативного лекарственного средства при психозе хлорпромазину. Среди остальных ранних ИМАО, разработанных исключительно для нужд психиатрии, значились изокарбоксазид℗, фенелзин℗ и транилципромин℗. Эти препараты получили свое название благодаря оказываемому влиянию на функцию фермента моноаминовой оксидазы, расположенной в синаптической щели, который разрушает моноаминовые нейротрансмиттеры эпинефрин, норэпинефрин и 5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина). И хотя использование изониазида для лечения депрессии быстро сошло на нет из-за его гепатотоксичности, остальные ИМАО получили одобрение FDA. Однако с ними быстро начались проблемы: одновременный прием с симпатоми-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

метиками или употребление аминокислоты тирамина в пищу было чревато опасными скачками артериального давления. Это сделало их применение практически невозможным — только если пациент придерживается строгой бестираминовой диеты (табл. 7.2). В то же время использование ИМАО свелось к минимуму после успеха ТЦА, справляющихся с теми же симптомами, хотя некоторые исследователи и практикующие врачи для терапии устойчивой к лечению депрессии отдавали предпочтение первым (довольно порочная логика, ведь *устойчивость к лечению* здесь означает отсутствие реакции на ТЦА). Предпринимались попытки создать более безопасные специфичные и обратимые ИМАО: в середине 2000-х годов появилась трансдермальная форма ИМАО селегилина, одобренная FDA для лечения большой депрессии. При абсорбции в кровь через кожу селегин минует пресистемный метаболизм в печени, что снижает риск гипертонического криза при наличии тирамина в желудке, если использовались низкие или умеренные дозы (6 мг каждые 24 ч или меньше) (Lee and Chen, 2007). Тем не менее, несмотря на агрессивную рекламу, селегилин так и не прижился в рутинной практике врачей, которые часто предпочитали более переносимые и все еще более безопасные ИОЗСН и новые СИОЗС.

Таблица 7.2. Распространенные продукты питания, которых следует избегать при бестираминовой диете

Избегайте употребления выдержанных, вяленых, сушеных, ферментированных, соленых, копченых, маринованных и испорченных продуктов, а также глутамата натрия, нитратов, нитритов, приправ для размягчения мяса, дрожжей и дрожжевых экстрактов	
Мясо	Пепперони, салями, ливерная колбаса, печень, бекон, хот-доги, мясной рулет, фарш
Молочные продукты	Сметана, йогурт, сыры (чеддер, швейцарский, рокфор, стилтон, моцарелла, с голубой плесенью, сыр Brick, бри)
Морепродукты	Паста из креветок
Орехи	Все
Овощи	Стручковый горох, фава и фасоль, квашеная капуста, соленые огурцы, оливки, авокадо, тухлый тофу, темпе
Соусы	Мисо, соевый, терияки
Зерновые	Хлеб на закваске
Алкоголь	Весь

Примечание. Список может быть неполным; вместе с пациентами оцените конкретные продукты питания в их рационе при помощи общих баз данных.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В конце 1960-х, а также в 1970-х и 1980-х годах в психофармакологии преобладали ТЦА, названные в соответствии со своей структурой. Четвертичные амины имипрамин, амитриптилин и доксепин, за которыми последовали вторичные амины следующего поколения нортриптилин и дезипрамин, позволили лечить большую депрессию с меньшей опорой на противосудорожную терапию, которую им несколько раз удалось обойти в сравнительных исследованиях эффективности (см. главу 10). Также в ходу были протриптилин® и тримипрамин, хотя и использовались реже, не сумев выделиться общепризнанными специфическими показаниями к применению. Не смог найти свою нишу и амоксапин, разрешенный к выходу на рынок США в 1992 г., активный метаболит антипсихотика локсапина. Кломипрамин, появившийся в начале 1960-х и одобренный для продажи в Европе к 1970 г., так и не вышел на рынок США как антидепрессант, возможно, из-за перенасыщенности отрасли. Куда большую популярность он завоевал на заре медикаментозной терапии ОКР, для чего его и одобрили для продажи в Соединенных Штатах.

И хотя на многих пациентов ТЦА оказывают чудодейственный эффект, они обладают выраженными антихолинергическими и антигистаминными побочными действиями (среди которых седация, увеличение веса на 13–18 кг, сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, замутненное зрение), а при передозировке способны удлинить *QRS*-комплекс и вызвать сердечную смерть, что оставалось причиной постоянного беспокойства. Поскольку ТЦА попадали в руки пациентов, у которых часто возникала опасность суицида, за один визит им назначали ограниченное количество препарата. Даже при эффективном снижении риска суицида из-за плохой переносимости этих веществ работу с симптомами ограничили годом, постепенно снижая дозу или прекращая прием, а затем контролируя рецидивы, которые потребовали бы возобновления курса приема того же средства.

В середине 1980-х годов популярность ненадолго заработал тразодон, новый комбинированный антидепрессант, описанный как антагонист серотониновых рецепторов и ингибитор обратного захвата (Fagiolini et al., 2012). 50–150 мг этого средства вызывают сильнейшую седацию, что представляет собой проблему: дозировка антидепрессанта, обеспечивающая полную эффективность, обычно составляет 300–450 мг. Ученые проверяли, может ли тразодон усиливать действие других антидепрессантов в трудно поддающихся лечению случаях и снижать побочные эффекты СИОЗС в сексуальной сфере (о чем мы поговорим позже). В конце концов его стали широко применять в качестве седативного средства. Его употребление также несет риск приапизма (спонтанная и продолжительная эрекция полового члена), о чем намного реже сообщают при приеме

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

других психотропных препаратов (Thompson et al., 1990). Несмотря на то что частоту возникновения такого побочного эффекта отследить непросто, в некоторых популяциях она могла достигать 12% (Warner et al., 2001).

Так что, когда в 1987 г. появился новый СИОЗС флуоксетин, его расценили как долгожданный шаг вперед. Флуоксетин стал первым эффективным и хорошо переносимым антидепрессантом. В отличие от ИМАО и ТЦА, дозы которых специалист был вынужден подбирать неделями или даже месяцами, стартовой — и обычно окончательной — дозой флуоксетина была таблетка или капсула 20 мг, так что с ним легко могли работать даже не самые опытные специалисты. Кроме того, препарат практически не вызывал опасений по поводу смерти от передозировки.

Вот так благодаря этим простым, но важным изменениям, флуоксетин и последовавшие за ним в 1992 г. сертралин и пароксетин в разы расширили общественное принятие не только терапии антидепрессантами, но и восприятие самой депрессии. Флуоксетин (Прозак®) превратился в культурный мем, частой итоговой фразой в рамках любого упоминания нужды в психиатрической помощи. Вскоре вышла книга «Слушая Прозак» [*Listening to Prozac*, (Kramer, 1993)], предназначенная для массового читателя, а затем «Мой ответ Прозаку» (*Talking Back to Prozac*, Breggin and Breggin, 1994) с противоположными идеями — из этого видно, как о лечении, которое раньше обсуждали лишь исподволь, стали говорить откровенно. Смягчилась стигматизация депрессии, поскольку пациенты стали обращаться за помощью. Антидепрессанты начали выписывать врачи непсихиатрических специальностей (Mark et al., 2009).

Эффективность флуоксетина и других СИОЗС аналогична ТЦА — ни лучше ни хуже. Так что революцию в лечении большой депрессии вершила не эффективность, а резкое улучшение переносимости. Пациенты перестали набирать 13–18 кг или испытывать сонливость. Сначала некоторые даже считали, что флуоксетин способствует *похудению*. Позже исследования подтвердили, что пациенты, сменившие ТЦА на флуоксетин, теряли вес, набранный за время приема трициклов. В похожей ситуации оказывались врачи, которые рассчитывали, что, как и в случае с ТЦА, седативный эффект поможет справиться с бессонницей в начале лечения депрессии, — а с флуоксетином этого не происходило. Тогда препарат обвинили в том, что он вызывает бессонницу. Позже вышла работа, где подтвердили, что у большинства пациентов флуоксетин не приводит к развитию бессонницы, а просто не обладает седативным эффектом, как ТЦА. В одной статье 1994 г. предположили, что, поскольку некоторые пациенты в депрессии в начале лечения все еще могут испытывать проблемы со сном, для седации им можно дополнительно назначать тразодон (Nierenberg et al., 1994). Неожиданно это стало повальным трендом,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

который не проходит и по сей день, а иногда, к сожалению, не минует и пациентов с биполярным расстройством в стадии депрессии (мы всегда должны рационально оценивать свой выбор, а не повторять его за всеми). На протяжении десятилетий было много попыток отыскать дополнительные плюсы или минусы флуоксетина и других СИОЗС — так пришли к выводам, что эти препараты обладают средней эффективностью в лечении большой депрессии при относительно слабом профиле побочных эффектов.

С появлением этих трех СИОЗС важные изменения коснулись еще одного аспекта — продолжительности лечения. Опять же, из-за серьезных побочных действий ТЦА курс лечения часто ограничивался всего 12–18 мес, после чего больных наблюдали на предмет рецидивов, чтобы снова возобновить терапию. Тем временем пациенты, хорошо переносившие флуоксетин, сертралин или пароксетин, выйдя в ремиссию, начали отказываться от этих «лекарственных каникул», желая продолжать курс, боясь снова скатиться в изнурительную, мучительную большую депрессию. Профессиональное сообщество откликнулось завершением исследований по устойчивой эффективности при длительном приеме. В обиход вошел постоянный, хронический характер лечения, а число рецидивов снизилось. Когда врачи пытаются объяснить, почему в последние несколько десятилетий стали намного чаще прописывать антидепрессанты, значимое место в их рассуждениях занимает длительный характер лечения (Moore et al., 2009).

Появились и другие СИОЗС. Циталопрам, который сначала нельзя было достать в США из-за смертей собак-биглей в ранних тестах на токсичность, во всем остальном мире заработал огромную популярность, как только стало известно, что особенности человеческого метаболизма играют на руку его безопасности (FDA в 2012 г.). На рынок США он попал в 1998 г., а в 2002 г. появился биологически активный изомер рацемата, эсциталопрам. Функции и результаты у этих двух препаратов одинаковые, однако позже выяснится, что требуемая дозировка новой, более чистой версии примерно в два раза ниже. К 1994 г. в США появился флувоксамин. Несмотря на то что по всему миру его использовали для лечения большого депрессивного расстройства, на американский рынок компания-производитель сначала решила выпустить его как средство против ОКР, однако врачам разрешали назначать его и для большой депрессии (чем они часто пользовались) (см. параграф «Препараты для лечения нарушений импульсного контроля» далее в этой главе).

У СИОЗС совсем немного побочных эффектов, однако некоторые стоит обсудить подробнее: снижение сексуального влечения, аноргазмия и синдром отмены. Побочные эффекты в сексуальной сфере также

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

свойственны ТЦА, ИМАО и ИОЗСН. Механизм действия, ответственный за такие последствия, все еще не найден, однако СИОЗС, лучше всего усиливающие передачу серотонина, то есть пароксетин и циталопрам, несут наибольший риск подобных побочных эффектов, а ИОЗСН и бупропион, согласно совокупности исследований, — значительно меньший. Несмотря на то что антидепрессанты могут вызывать эректильную дисфункцию, это случается куда реже, чем аноргазмия и пониженное либидо. Обратите внимание, что последние два побочных явления в контролируемых исследованиях встречаются с частотой 30–60%, но только среди участников, с которыми специально обговорили этот вопрос. Если вопросы о либидо и сексуальной активности не встречались в ходе оценки, показатели в самоотчетах были значительно ниже. При анализе потенциальных побочных эффектов новых антидепрессантов выясните, спрашивали ли участников исследования о побочных эффектах в половой сфере напрямую. Этой разницей любят спекулировать представители фармацевтических компаний, пытаясь убедить рынок, что число побочных эффектов в половой сфере ниже именно у их продукта (Higgins et al., 2010; Jing and Straw-Wilson, 2016). Решить проблему пытались при помощи разных фармакологических стратегий, стараясь избавиться от негативного действия на сексуальную жизнь или хотя бы сократить их, однако полученный в РКИ результат оказался незначительным (например, в случае тразодона, ципрогептадина, йохимбина гидрохлорида, амантадина); куда больше пользы, судя по всему, будет от замены антидепрессанта, например, на бупропион (Clayton et al., 2001; Michelson et al., 2000). Некоторые врачи предлагали облегчить побочные эффекты, делая перерывы в приеме, однако с учетом того, что большинству СИОЗС для достижения равновесного сывороточного уровня нужно 5 дней (а флуоксетину гораздо больше), большинству пациентов такие каникулы ничем не помогут.

О синдроме отмены стали говорить в начале 1980-х, обратив внимание на абстиненцию («ломку») после прекращения приема ТЦА, особенно если это происходило резко (Dilsaver and Greden, 1984), а впоследствии зафиксировали за всеми категориями антидепрессантов, участвующих в усилении серотонергической передачи (Agelink et al., 1997; Curtin et al., 2002; Peabody, 1987). Термин «*абстиненция*» мы обычно приберегаем для опасных с медицинской точки зрения синдромов, вызванных отсутствием вещества (например, алкоголя, барбитуратов и бензодиазепинов), поэтому здесь больше уместно понятие *синдрома отмены* (Schatzberg et al., 1997). К 2005 г. информацию об этом явлении внесли в аннотации ИОЗСН, ИМАО, ТЦА и СИОЗС, однако сильнее всего синдром ассоциируется именно с СИОЗС из-за их большей распространенности и меньшего числа других неприятных побочных эффектов. Синдром отмены проявляется

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

гриппоподобными симптомами, например тошнотой, головокружением, головными болями, утомляемостью, иногда возможны головокружение и миалгии; парестезиями, включая ощущения, похожие на «электрический шок»; тревожностью и ажитацией (Berber, 1998; Black et al., 2000; Warner et al., 2006). Само собой, бывает, что антидепрессант перестает приносить клиническую пользу, и настроение пациента резко падает. Такие симптомы могут сильно напугать пациента, поэтому важно еще на этапе планирования лечения обсудить с ним синдром отмены, который может наступить из-за прерывания (особенно резкого) приема серотонергических препаратов самовольно или по рекомендации врача, а также пропусков доз лекарств с коротким периодом полувыведения (например, венлафаксина). Кроме того, больных следует заранее предупредить, что синдром быстро купируется приемом препарата и не несет смертельной опасности. Некоторые пациенты посчитают этот риск неоправданным, что скажется на выборе лечения.

Свести риск синдрома отмены к минимуму можно двумя способами: выбирая препараты с длительными периодами полувыведения (такие как флуоксетин), которые по умолчанию постепенно «выходят» из организма за несколько недель, или лично определяя подходящий темп постепенного снижения дозы. Помня о периоде полувыведения, снижайте дозу с минимально возможным шагом каждые 14 дней, деля пополам даже конечную дозу или назначая ее через день в последние две недели. Некоторые пациенты более чувствительны к симптомам отмены, которые, кстати, могут усиливаться по мере достижения минимальных доз. В этом случае, назначив прием минимальной дозы через день в течение двух недель, вы можете посчитать, что эффективнее будет растянуть процесс снижения дозы, когда 2 нед пациент принимает то же количество лекарства каждые 3 дня, затем каждые 4 и так далее, пока симптомы не исчезнут или не снизятся до минимального уровня. Есть еще один распространенный выход: заменить препарат с коротким периодом полувыведения на альтернативное средство с более длительным периодом, например флуоксетин (рекордсмен по этому показателю). Однако полную защиту от синдрома отмены препарата с коротким периодом полувыведения не гарантирует даже старт терапии флуоксетином, ведь для достижения равновесного сывороточного уровня ему требуется около 6 нед. Поэтому флуоксетин здесь нужно назначать дополнительно к препарату, дозу которого мы снижаем. Пусть пациент в течение 6 нед принимает оба лекарства, пока флуоксетин не начнет действовать в полную силу, а затем резко откажется от обоих средств. Флуоксетин останется в организме еще на 6 нед, чем заблокирует синдром отмены первого препарата. Прием обоих веществ необходимо прекратить одновременно, иначе выведение флуоксетина займет месяцы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

с неоправданно растянутым снижением дозы. Вы должны быть уверены, что лечите именно большую депрессию, так как в этой схеме на 6 нед пересекаются сразу два антидепрессанта, что может спровоцировать смену фаз у пациентов с биполярным расстройством. Следует иметь в виду также возможность развития серотонинового синдрома (см. главу 11). Ключ к минимизации риска развития синдрома отмены — медленное выведение серотонергического препарата из организма (Schatzberg et al., 2006). Разумеется, если лечение большой депрессии было подобрано неправильно или мы имеем дело с рецидивом, подобные решения должны также защищать пациента от рисков, связанных с расстройством.

Есть еще один способ избежать синдрома отмены — просто выбрать препарат, не влияющий на серотонин. Бупропион, описанный как ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, также выступает рилизинг-фактором этих нейромедиаторов и посредством активных метаболитов антагонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Опять же, описания этих рецепторов приведены для классификации, а не в качестве доказанного механизма действия, влияющего на клинический исход. Таким образом, бупропион не воздействует на серотонин, что дает ему почти уникальный статус в современной психофармакологии. В теории это его свойство наряду с влиянием на дофамин может вылиться в еще одну доказанную клиническую особенность (о ней мы уже говорили), — возможное воздействие, позволяющее избавиться от побочных эффектов, которые СИОЗС оказывают на сексуальную сферу. При добавлении к терапии СИОЗС бупропион с 50% вероятностью улучшает сексуальное влечение и оргазмическую функцию. При монотерапии этим препаратом побочные эффекты со стороны половой функции встречаются крайне редко, а сексуальное влечение и активность даже увеличиваются (Jing and Straw-Wilson, 2016; Modell et al., 1997; Montgomery, 2008).

В 1989 г. бупропион вышел на рынок США как антидепрессант короткого действия, который нужно принимать три раза в день. В 1996 г. появилась форма с замедленным высвобождением, принимаемая два раза в день, а в 2003 г. — новая лекарственная форма замедленного действия, которую было достаточно принимать по 1 таблетке в день. Из-за способности препарата снижать употребление никотина его выпускали под разными торговыми названиями: велбутрин℗ (Wellbutrin) для лечения большой депрессии и зибан℗ (Zyban) для лекарственной поддержки отказа от курения. К 2008 г. в США появился аплезин℗, версия на основе гидробромида (в отличие от стандартного гидрохлорида), с допустимыми однократными ежедневными дозами 174 мг (аналогичными 150 мг для гидрохлорида), 348 мг (300 мг прошлой версии) и 522 мг (вместо 450 мг). Лекарственный препарат форфиво XL℗ (Forfivo XL) вышел на рынок США

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

в 2012 г. в виде 450 мг бупропиона гидрохлорида℗ в 1 таблетке с замедленным высвобождением. Поэтому врачи должны помнить, что бупропион, бупропион SR℗, бупропион XL℗, велбутрин℗ (Wellbutrin), велбутрин SR℗ (Wellbutrin SR), велбутрин XL℗ (Wellbutrin XL), зибан℗ (Zyban), аплезин℗ (Aplenzin) и форфиво XL℗ (Forfivo XL) имеют одно и то же действующее вещество, поэтому их никогда нельзя комбинировать: при достижении токсического уровня могут начаться судороги. Здесь хорошо видно, почему ни в коем случае нельзя делать назначения или корректировать рецепты других врачей, на 100% не убедившись, что знаете, какие именно средства прописываете. Кроме того, этой информацией не обязательно владеют сами пациенты: скажем, в домашней аптечке у них могут оставаться препараты, которые, по их мнению, можно безопасно принять дополнительно к новым назначениям, например, находясь на терапии бупропионом, они могут выпить имеющийся бупропион (зибан℗), когда захотелось покурить. Как сказано в 3-й и 12-й главах, практикующие врачи должны на каждом визите обсуждать с пациентами все лекарства, которые есть дома или можно получить по действующему рецепту, объясняя, как они взаимодействуют и к чему может привести дублирование или лекарственное взаимодействие.

История разработки бупропиона для лечения людей может проиллюстрировать два дополнительных клинических аспекта: к ошибочным допущениям могут привести 1) предупреждения FDA или 2) выбор дозировки для базовых исследований (данные о которых подают в FDA, чтобы получить разрешение на выпуск). Во-первых, в середине 1980-х годов, когда бупропион еще не был выпущен на рынок США и находился на II и III фазах испытаний, в III фазе исследований эффективности и безопасности препарата у пациентов с булимией выявили неожиданно большой риск судорог: у 6 из 40 испытуемых. Процесс одобрения приостановили и привлекли к исследованию безопасности еще тысячу пациентов. Такой уровень судорожной активности больше не наблюдали ни в одном испытании, тем не менее FDA разрешило выпуск препарата только для лечения большой депрессии, обязав указывать в аннотации наличие серьезного риска судорог (в том числе отнеся их к противопоказаниям). Известно, что бупропион снижает порог судорожной готовности у людей, потому это разумная мера предосторожности. К сожалению, многие не понимают, что любой другой из доступных антидепрессантов также несет риск судорог, однако ни один из них не имеет таких серьезных противопоказаний (Steinert and Fröscher, 2018). Врачи должны запомнить, что прием бупропиона на фоне судорожных расстройств и его передозировка связаны с дополнительным риском, однако не считать его единственным антидепрессантом с таким побочным эффектом, как, к сожалению, и произошло.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Всегда держите в памяти, что отсутствие данных или, как здесь, отсутствие *отсылки к данным* нельзя считать ни положительным, ни отрицательным ответом; необходимо иметь в виду риски каждого отдельного лекарства. Не скатывайтесь в чрезмерные упрощения и не верьте медицинским слухам (см. главу 2). Повторим: опираться исключительно на руководство по применению лекарственных средств от FDA недостаточно.

Во-вторых, изначально бупропион выпускался в дозировках по 100 и 150 мг для приема 3 раза в сутки. Эти дозировки FDA рекомендовала как безопасные, основываясь на данных базовых исследований, а максимальную суточную дозу для ежедневного применения определила 450 мг. Когда разработали версию с пролонгированным высвобождением, в испытаниях использовали дозировки 100 и 200 мг, предназначенные для приема дважды в сутки с интервалом минимум 8 ч. Пациентам следует напомнить, что «8 ч» — это перерыв не только между утренней и дневной/вечерней дозами: речь также идет об отрезке между вечерним и утренним приемами. Поэтому, опираясь на базовые исследования, в качестве максимальной безопасной дозы лекарства с замедленным высвобождением FDA рекомендовала 400 мг в сутки. В исследовании лекарственной формы с замедленным высвобождением использовали дозировки 150 и 300 мг и, опять же, опробовав дозировку 450 мг/сут, посчитали ее безопасной — и FDA снова назначила максимально безопасной дозировкой 450 мг в сутки (табл. 7.3). У всех этих трех версий одно и то же действующее вещество; отличаются они только дозировками таблетки или капсулы и экспериментальной лекарственной формой. Не позволяйте дизайну исследования или бюрократическим проволочкам себя запутать или сбить с пути — рационально отнестись к ситуации поможет внимание к деталям.

Таблица 7.3. Одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов максимальные дозировки лекарственных форм бупропиона

Бупропион	150 мг	3 раза в сутки
Бупропион SR® (с замедленным высвобождением)	200 мг	2 раза в сутки, интервал ≥8 ч
Бупропион XL® (с длительным высвобождением)	450 мг	1 раз в сутки

Пациенты, да и некоторые специалисты, уверены, что FDA изучает все доступные данные и составляет исчерпывающие характеристики каждого препарата, которому одобряет выход на рынок или отказывает в нем. На самом деле FDA реагирует на те исследования, которые ему *предоставляют* для первоначального одобрения, и данные, которые ему *подают* для пострегистрационного обзора, чтобы решение вынес специально собранный

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

комитет. FDA — это вовсе не координационная палата, через которую проходит вся имеющаяся информация о лекарстве, и его комментарии не всегда настолько полны и актуальны, насколько их воспринимают таковыми; хотя сейчас качество пострегистрационного контроля явно растет.

После всплеска популярности СИОЗС стали выпускать новые ИОЗСН, напоминающие более ранние ТЦА. Венлафаксин вышел на рынок США в конце 1993 г., однако ему было трудно найти свою аудиторию из-за неприятных симптомов отмены и чрезвычайно короткого периода полувыведения, из-за которого его нужно было принимать три раза в день, в отличие от однократной суточной дозировки СИОЗС и ТЦА первого поколения. Также пациенты рассказывали о побочных эффектах отмены (особенно тошноте и головокружении), с которыми они сталкивались трижды в день. В 1997 г. появилась версия длительного действия с приемом раз в сутки, переносимость которой была куда выше, так как пациентов предупредили, что они могут испытать выраженные побочные эффекты отмены, если резко прервут курс или забудут принять очередную дозу. У активного метаболита венлафаксина (десвенлафаксин℗) (вышедшего на рынок США в 2008 г.) показатели переносимости были еще выше, так как вероятность тошноты в первую неделю его употребления снизилась на 10%. Благодаря таким изменениям, наряду с многообещающими данными о ремиссии, препарат получил более широкое признание, а ученые продолжили поиск дополнительных новых ИОЗСН. В 2004 г. к продаже в Соединенных Штатах одобрили дулоксетин. По клиническим характеристикам он идентичен венлафаксину (Венлафаксина гидрохлориду♠), хотя воздействие дулоксетина на норадреналин и серотонин находится в фиксированном соотношении во всех диапазонах дозировок. Венлафаксин сильнее воздействует на серотонин при более низких дозах; процент воздействия на норадреналин растет с увеличением дозы сверх стандартной 150 мг (Shelton, 2018).

Разумные маркетологи отмечают, что дулоксетин способен оказывать благотворный ненаркотический анальгетический эффект, из-за чего многие врачи непсихофармакологической специализации из всех антидепрессантов предпочитают именно его. Гораздо меньше все наслышаны о том, что такими свойствами обладают все ИОЗСН, включая ТЦА; они проявляются при лечении *невропатий* и других болей центрального генеза, в том числе фибромиалгии (Obata, 2017). Следовательно, отказываться от одного ИОЗСН в пользу другого, чтобы избавиться от боли, нерационально.

К более поздним ИОЗСН относятся милнаципран и левомилнаципран℗, преимущественно ингибирующие норадреналин, а не серотонин. Первый в США и Австралии разрешен для лечения фибромиалгии (Palmer et al., 2010), а в Европе и Японии выпускается как средство против

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

большой депрессии (Nakagawa et al., 2009). Левомилнаципран®, его более мощный L-энантиомер, одобрили для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых американцев в 2013 г. Как в случае с циталопрамом и эсциталопрамом, эти два препарата содержат одно и то же действующее вещество (Bruno et al., 2016).

Тетрациклический препарат мапротилин иногда относят к ТЦА, хотя сейчас его считают селективным ингибитором обратного захвата норадреналина наряду с атомоксетином, ребоксетином и вилоксазином (использовался в Европе с 1976 г. до начала 2000 г., сейчас выпуск прекращен). Мапротилин, слабее ингибирующий обратный захват серотонина, чем норадреналина, все еще можно приобрести, однако большинство практикующих врачей уже забыли о нем. Для ребоксетина не удалось получить разрешение на выпуск в США, хотя он доступен в некоторых странах Европы и других регионах. Данные отчетов противоречат друг другу: одни говорят об отсутствии значимой эффективности, другие, наоборот, об ее удовлетворительном уровне по сравнению с плацебо (Cipriani et al., 2009; Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 2011). Атомоксетин не показал достаточной эффективности при лечении большой депрессии, однако FDA разрешило использовать его при СДВГ (Kratochvil et al., 2005).

Остальные антидепрессанты классифицируются как атипичные, так как они не подходят под определение ТЦА, СИОЗС, ИОЗСН, ИМАО и других категорий лекарственных средств. В 1996 г. на американский рынок вышел миртазапин, который позиционировался как уникальный норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант. Он оказывает множественное влияние на синапсы, что, как мы помним, больше говорит о его классификации, чем о предполагаемом клиническом исходе. Миртазапин усиливает нейротрансмиссию серотонина к рецепторам 5-HT_1, блокируя гетерорецепторы 5-HT_2 и 5-HT_3, а также способствует высвобождению норадреналина из-за блокады пресинаптических рецепторов путем антагонизма α_2-адренергических рецепторов (de Boer, 1996; Watanabe et al., 2011). Миртазапин обладает одним из самых необычных профилей побочных эффектов в психофармакологии: побочные эффекты чаще возникают при более низких (15–30 мг), а не высоких (45–60 мг) дозах; среди них выделяются повышенный аппетит (что может привести к набору веса) и усиленная седация. Онкологи иногда в небольших дозах прописывают его пациентам на химиотерапии, чтобы помочь им наладить аппетит и сон. Поэтому в психиатрии лечение лучше начинать с 45 мг, так как у некоторых пациентов более низкие стартовые дозы могут обернуться чрезмерной седацией, настолько тяжелой, что они могут отказаться от повышения дозы, несмотря на объяснения, —

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

эмоции часто берут верх над логикой, если та противоречит интуиции. То же самое происходит при отказе от миртазапина: постепенное снижение дозы, скорее всего, обернется большими побочными эффектами, чем при синдроме отмены. Как правило, предпочтительнее прервать прием без снижения дозы или потратить на него не больше трех дней. Помните, что при серотонинергическом синдроме отмены также можно прибегнуть к перекрестному снижению дозы с СИОЗС более длительного действия.

В США до сих пор можно приобрести дженерики нефазодона℗, выпущенного на американский рынок в 1994 г., — в отличие от Канады. Его повсеместно стали запрещать в 2003 г. из-за риска гепатотоксичности. Вилазодон℗ могут причислять к СИОЗС, хотя он тоже относится к частичным агонистам 5-HT_{1A} рецепторов. С клинической точки зрения вилазодон℗ мало отличается от других вариантов; в США он появился с 2011 г. Вортиоксетин, считающийся модулятором серотониновых рецепторов и ингибитором переносчика серотонина, в США и Европе появился к 2013-му, а в Канаде — в 2014 г. Интересный факт: в 2016 г. американское торговое название Бринтелликс♠ (Brintellix) сменили на тринтелликс℗ (Trintellix), чтобы избежать путаницы с ингибитором агрегации тромбоцитов под брендом тикагрелор (Брилинта♠) (Brilinta), однако за пределами Северной Америки средство все еще продается под старым названием. Сейчас полным ходом идут исследования, в которых стараются подтвердить способность вортиоксетина ускорять когнитивную обработку информации, независимо от воздействия на настроение, в рамках лечения большой депрессии (McIntyre et al., 2014). В 2018 г. FDA добавило этот эффект в аннотацию препарата. Поскольку мы ожидаем, что на первичное лечение будут реагировать все симптомы синдрома-мишени, а когнитивные нарушения считаются отличительной чертой большой депрессии, нужно больше исследований, где четко бы выделялось превосходство вортиоксетина над другими антидепрессантами в этом контексте. Возможно, наиболее крупным прорывом в медикаментозной терапии большой депрессии можно назвать кетамин — не обязательно за сами по себе лечебные свойства, но, безусловно, как исследовательский инструмент. Он, полвека использовавшийся для анестезии, в частности у детей и животных, известен своими галлюциногенными свойствами и может вызвать зависимость, хотя кетамин не провоцирует настолько тяжелый делирий, как его аналог и предшественник фенциклидин[1] (Li and Vlisides, 2016).

[1] Фенциклидин включен в Список I контролируемых наркотических средств в Российской Федерации, незаконный оборот которых на территории России запрещен и преследуется по закону в соответствии с законодательством страны и международными правовыми нормами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Его способность быстро купировать симптомы большого депрессивного расстройства заметили только в 2006 г. (Zarate et al., 2006). Из-за низкой биодоступности пероральных и ректальных форм кетамин вводят внутривенно. Примечательно, что даже в течение 24 ч однократные дозы, по наблюдениям, купировали депрессивное настроение и суицидальные мысли у пациентов с большой депрессией с сохранением эффекта вплоть до недели (Murrough et al., 2013, 2015). В недавнем Кокрейновском метаанализе не разделили этих восторгов, отметив, что исследований все еще недостаточно, а имеющиеся отличаются низкими показателями воспроизводимости и часто некорректной оценкой (McCloud et al., 2015). Кетамин, судя по всему, выступает неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат-рецептора, одного из типов глутаматергических рецепторов, и происходит это двумя способами (Orser et al., 1997). Любопытно, что кетамин состоит из энантиомеров S(+) и R(−). Эскетамин℗, S(+)-изомер, лучше переносится и более эффективен при анестезии, а те же показатели у R(−)-формы выше при лечении большой депрессии (Li and Vlisides, 2016; Zhang et al., 2014). Это новое антидепрессивное средство как со структурной, так и с нейрохимической точки зрения, поэтому потенциально может стать ценным исследовательским инструментом в изучении патофизиологии расстройства и разработке аналогичных, но лучше переносимых и более простых в использовании препаратов.

К сожалению, энтузиазм в отношении применения кетамина при лечении большой депрессии многих врачей сумел сподвигнуть на сомнительную практику. По всем Соединенным Штатам как грибы после дождя выросли клиники, предлагающие терапию за 350–1000$ за курс, часто без должной оценки или наблюдения (Thielking, 2018). Даже если этот всплеск предложения лечения случился из чувства долга и во имя сострадания, а не жадности, он сильно опережает научные данные. В попытках обуздать эту практику Американская психиатрическая ассоциация выпустила набор стандартов по применению кетамина, где подчеркнула важность доказательного подхода в условиях ограниченных данных (Sanacora et al., 2017)[1]. В 2019 г. США получили разрешение на выпуск назального спрея эскетамина℗ для ограниченного использования в качестве дополнительного средства к терапии пероральными антидепрессантами, несмотря на опасения, связанные с риском развития очень неприятных диссоциативных симптомов (Correia-Melo et al., 2017). Согласно предписанию

[1] В РФ кетамин отнесен к средствам для наркоза, и других показаний к применению в настоящее время не предусмотрено; не предназначен для свободной торговли.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

FDA, пользоваться средством можно было только на приеме у врача с его последующим двухчасовым наблюдением. Кроме того, из-за дополнительного риска развития зависимости препарат нельзя взять домой (США FDA, 2019).

Рапастинель®, частичный агонист участка связывания глицина N-метил-D-аспартат-рецептора, продемонстрировал эффективность в лечении большой депрессии в II фазе испытаний. На раннем этапе исследований его антидепрессивные свойства казались долгосрочными, а также особенно полезными для когнитивной функции. В отличие от кетамина и других воздействующих на N-метил-D-аспартат-рецепторы веществ с высоким риском психотомиметических побочных эффектов, за рапастинелем® такой особенности не замечено (хотя исследования продолжаются). Благодаря статусу «терапии прорыва», полученному от FDA в 2016 г., рапастинель® имеет право на ускоренное рассмотрение (Donello et al., 2019; Moskal et al., 2014, 2017; Preskorn et al., 2015; Ragguett et al., 2019; U.S. FDA 2018; Vasilescu et al., 2017). Однако III фаза испытаний в 2019 г. показала недостаточную эффективность, и компания-производитель прекратила набор участников в исследования по лечению депрессии (ClinicalTrials.gov 2019; Сеть обучения психиатрии и поведенческому здоровью, 2019).

В этом разделе за единственные средства, эффективные для лечения большой депрессии, мы принимали антидепрессанты (характеристики наиболее распространенных см. в табл. 7.4), поэтому под одним названием объединили группу разных по структуре и нейрохимическому действию веществ. В психофармакологии некоторые наименования даются исходя из строения молекулы (например, ТЦА), некоторые основаны на наблюдаемых нейрохимических эффектах (ИОЗСН), а другие появляются благодаря видимому клиническому действию (антидепрессанты). Таким образом, на этикетках некоторых лекарственных средств указано два названия: например, СИОЗС и антидепрессант. Если название присваивается по клиническому эффекту или результату препарата, по традиции «увековечивают» первое продемонстрированное клиническое действие — вот почему некоторые *антидепрессанты* также могут лечить тревожные расстройства и ОКР. После заметной путаницы с противосудорожными средствами, которые, как позже выяснилось, оказались эффективными стабилизаторами настроения и успешно справлялись с мигренью, их переименовали в *нейромодуляторы*, чтобы врачи прекратили спорить и путать друг друга. Опять же, важно поделиться этим нюансом с пациентами, чтобы им было проще понять, почему нужно принимать антидепрессант, если никакой депрессии у них нет.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 7.4. Характеристика распространенных антидепрессантов

Антидепрессант	Стартовая доза, мг	Средняя доза, мг	Максимальная суточная доза,[1] мг	Частые побочные эффекты
Бупропион	100–150	300	400–450	Сухость во рту, запор
Циталопрам	20	40–60	60	Сексуальные расстройства, синдром отмены
Десвенлафаксин℗	50	50	100	Сексуальные расстройства, синдром отмены, желудочно-кишечные расстройства
Дулоксетин	20	60–80	120	Сексуальные расстройства, тошнота, синдром отмены
Эсциталопрам	5	20	20	Сексуальные расстройства, синдром отмены
Флуоксетин	20	20–40	80	Сексуальные расстройства, желудочно-кишечные расстройства
Флувоксамин	50	150	300	Сексуальные расстройства, синдром отмены
Пароксетин	10–20	40–60	80	Сексуальные расстройства, синдром отмены, антихолинергические
Сертралин	25–50	150	300	Сексуальные расстройства, желудочно-кишечные расстройства, синдром отмены
Венлафаксин XL℗	37,5	150	225–375[2]	Сексуальные расстройства, синдром отмены, желудочно-кишечные расстройства, гипертония
Вортиоксетин	10	10–20	20	Желудочно-кишечные, сексуальные расстройства, антихолинергические, синдром отмены, аномальные сновидения

[1] Эти значения могут превышать опубликованные максимальные дозы, если это подтверждено литературными данными, обусловлено клинической необходимостью и безопасно. Особенно внимательно нужно относиться к токсичности.

[2] По данным базового исследования, 225 мг — максимальная доза для средства с длительным высвобождением (XL), а 375 мг — максимальная доза для форм с немедленным высвобождением, хотя действующее вещество одно и то же.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХОЗА

Тогда как препараты, используемые для лечения тревожности, часто называют *малыми транквилизаторами*, те, что назначают при психозе, обычно относят к *большим транквилизаторам* или *нейролептикам* и *антипсихотикам*. Если от *транквилизаторов* мы ожидаем противотревожный эффект, то под данное определение подойдут оба класса препаратов, однако лекарства, предназначенные для работы с психозом, отличаются этим отдельным терапевтическим преимуществом (см. King and Voruganti, 2002).

В 1950-х годах обнаружили, что антигипертензивный препарат резерпин обладает успокаивающим действием и купирует психотические симптомы у больных. Из-за гипотензивного эффекта (исходные показания к применению), способности истощать моноамины и способствовать развитию депрессивных симптомов во многих случаях резерпин противопоказан; к 1960-м годам он был разжалован до исследовательского психофармакологического инструмента (Preskorn, 2007).

К 1952 г. заметили, что хлорпромазин, полученный из прометазина и изначально применявшийся для анестезии во Франции, способен купировать позитивные симптомы психоза. *Позитивные симптомы* — это явления, которых лучше бы не было, например галлюцинации и бред (в отечественной психиатрии более традиционное название — «продуктивные» симптомы. Синонимом также служит и менее распространенное понятие «плюс-симптом». *Примеч. ред.*). *Негативные симптомы*, напротив, отражают утраченные черты: к ним относятся, например, уплощенный аффект, бедность речи и содержания мышления, апатия, ангедония, низкая социализация и потеря мотивации (Foussias and Remington, 2010). Хлорпромазин — это производное от фенотиазина, как и многие последующие антипсихотические средства. Его действие основано на блокаде дофаминергических D_2-рецепторов, что привело к развитию дофаминовой теории психоза (Carpenter and Davis, 2012).

Хлорпромазин, несмотря на выраженный седативный эффект, постуральную гипотензию и паркинсоноподобные побочные эффекты, завоевал успех, благодаря чему уже к 1975 г. на рынке появилось нескольких новых антипсихотиков (Shen, 1999), самые популярные из которых — галоперидол, трифлуоперазин, тиоридазин, тиотиксен и флуфеназин. Галоперидол, бутирофенон, завоевал особенную известность и использовался врачами разных специальностей (Granger and Albu, 2005). Он менее седативен, чем хлорпромазин, однако характеризуется более острыми двигательными побочными эффектами (которые мы обсудим позже). В арсенал

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

психиатров также вошел тиоридазин; как и хлорпромазин, он обладает седативным эффектом, а при дозировках выше 800 мг/сут может вызвать ретинопатию (Richa and Yazbek, 2010).

Первые препараты называли *антипсихотиками первого поколения* (АПП). Обычно это означает, что они несут самый высокий риск возникновения ПД (Cornett et al., 2017) и в основном связаны с блокадой D_2-рецепторов. С клинической точки зрения лучше всего они воздействуют на позитивные симптомы психоза и существенно меньше — на негативные. Исходя из дозировки и профилей побочных эффектов, они делятся на высоко- и низкоактивные АПП.

Низкая активность означает, что для достижения клинического эффекта потребуются более высокие дозы (вплоть до 800 мг в случае тиотиксена и хлорпромазина). Низкоактивные средства обладают аналогичным профилем побочных эффектов: седация, ортостатическая гипотензия и более выраженные антихолинергические эффекты (сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания). Высокоактивным препаратам для купирования психотических симптомов достаточно более низких доз (5–10 мг, если говорить о галоперидоле, 1–5 мг — о трифлуоперазине). Им также свойственны характерные побочные эффекты: при меньшей седации сильнее выражены акатизии (беспокойные ажитации), возможны острые дистонические реакции и экстрапирамидальный синдром (ЭПС). ЭПС, также называемый псевдопаркинсоническим побочным эффектом, включает ригидность по типу зубчатого колеса, брадикинезию и тремор покоя по типу скатывания пилюль.

АПП с высоким или низким уровнем активности, или «типичные» антипсихотики, обычно приводят к набору избыточного веса, большему употреблению никотина (см. главу 9 «Никотин») и повышению уровня пролактина, что может вылиться в гинекомастию и галакторею, наряду со сниженной фертильностью после полового акта (Marken et al., 1992). На практике такое бесплодие проходит после снижения или прекращения приема препарата; пациенты могут не понимать, что стоит продолжить пользоваться методами контрацепции, если зачатие не входит в их планы. На некоторые побочные эффекты АПП можно воздействовать, добавив к курсу дополнительные препараты. Например, ЭПС можно сгладить при помощи антихолинергических средств: дифенгидрамина, тригексифенидила, бензтропина℗ или антагониста глутаматных рецепторов амантадина (DiMascio et al., 1976). При помощи неврологического осмотра и стандартных шкал, например Шкалы оценки аномальных непроизвольных движений, проверьте, нет ли у пациента двигательных расстройств, — это поможет выявить ПД (противостоять ей), тремор и другие симптомы ЭПС (Citrome, 2017; Munetz and Benjamin, 1988).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Антипсихотики второго поколения (АВП), или «атипичные», эра которых началась с клозапина, отличаются от ранних препаратов более низким риском ПД (<1% ежегодно по сравнению с 5% ежегодно), лучшей эффективностью в борьбе с негативными симптомами психоза и в некоторых случаях менее выраженными симптомами ЭПС (Correll et al., 2004; Waln and Jankovic 2013). Клозапин появился в 1958 г. в Швейцарии, однако до 1990 г. его нельзя было продавать в США из-за опасений по поводу нейтропении и смертельно опасного агранулоцитоза, к которым он может привести (Atkin et al., 1996; Crilly 2007). Как и в большинстве стран Европы, его выпустили с условием обязательных еженедельных полных анализов крови, результаты которых пациент каждую неделю должен был вносить в регистр и показывать в аптеке, получая препарат (Honigfeld et al., 1998). В 2016 г. американский регистр пересмотрел положение и выпустил Стратегию оценки и снижения рисков при применении клозапина.

Согласно текущим требованиям к использованию клозапина врач должен внести случай в регистр, документально подтвердить осведомленность пациента о нюансах, связанных с приемом препарата, и проверить, нет ли у больного риска нейтропении. Также первые полгода необходимо еженедельно контролировать абсолютное количество нейтрофилов, а затем — каждый месяц в течение всего курса, при условии, что показатели остаются в пределах нормы (FDA 2020, США). И снова здесь мы видим пример того, как широкая огласка только одного риска приема определенного препарата может подарить неосведомленным врачам ощущение ложной безопасности относительно других проблем и лекарственных средств. На самом деле все антипсихотики несут одинаковый риск развития тяжелой нейтропении (Crilly, 2007; Ingimarsson et al., 2016), и всех пациентов, принимающих эти препараты, нужно наблюдать на начальном этапе, а затем периодически. FDA не доверила врачам контролировать применение клозапина самостоятельно и выпустила строгие рекомендации (Crilly, 2007). К сожалению, эти предписания также затмили необходимость контроля за остальными аналогичными препаратами и мониторинга дополнительных нежелательных эффектов, например диабетического кетоацидоза и гипокинезии желудочно-кишечного тракта (Cohen et al., 2012). Рациональные психофармакологи должны соблюдать государственные требования, но не полагаться исключительно на них, чтобы полностью осознавать риски лечения, которое они назначают. В противном случае будут скомпрометированы информированное согласие и безопасность пациента.

За клозапином закрепился статус особенно эффективного антипсихотика, в частности, при лечении негативных и связанных с настроением симптомов психоза. Кроме того, в 30% случаев с его помощью

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

удавалось купировать психоз, ранее признанный устойчивым к лечению, в отличие от 4% успеха хлорпромазина в той же популяции (Kane et al., 1988). В теории это улучшенное воздействие АВП на негативные симптомы с наглядным клиническим эффектом в РКИ достигается благодаря взаимодействию с серотониновыми рецепторами, что влечет за собой их использование при расстройствах настроения, которые включают симптомы расстройства мышления, в том числе при биполярном расстройстве (Fornaro et al., 2016).

На самом деле многие фармацевтические компании пытались значительно расширить свою долю на рынке, выпустив АВП для лечения аффективных расстройств, особенно аффективных психозов. Некоторые зашли настолько далеко, что отправились к FDA за разрешением продавать АВП в качестве монотерапии биполярного расстройства вместо стандартных стабилизаторов настроения (López-Muñoz et al., 2018). В отдельных подтверждающих исследованиях были проблемы с дизайном; другие приняты к рассмотрению (Goodwin et al., 2016). Даже если по эффективности АВП оказались сопоставимы со стабилизаторами настроения, они все еще несут риск развития стойкой ПД, ЭПС и повышения уровня пролактина (Peuskens et al., 2014), в отличие от традиционных препаратов для стабилизации настроения (см. «Препараты для стабилизации настроения»). Все врачи, планирующие использовать АВП в этом ключе, должны обсудить с пациентом дополнительные риски и получить их согласие перед назначением.

Лучше всего серотонинергическая активность атипичных антипсихотиков проявляется при минимальных дозировках, а при повышении дозировки, напротив, подавляется дофаминергической активностью (Remington and Kapur, 1999). Как я уже говорил во 2-й и 4-й главах, за АВП заметили способность усиливать эффекты антидепрессантов в устойчивых к лечению случаях, особенно при низких дозировках (Barbee et al., 2004; Lane et al., 1998; Philip et al., 2008). Этим также можно объяснить, почему, особенно на заре их применения, публикации о медикаментозно спровоцированной мании приводили врачей в замешательство, ведь антипсихотики обычно считались средством для лечения маниакального психоза (Baldaçara et al., 2007; Nolan and Schulte, 2003). Ожидалось, что серотониновая стимуляция при низких дозировках выведет из равновесия пациента с биполярным расстройством, возможно, склонив его к мании, хотя такое объяснение работает не всегда (Benyamina and Samalin 2012; Ichikawa et al., 2001; Kavoor et al., 2014; Rachid et al., 2004).

У клозапина также больше побочных эффектов, связанных с антигистаминной и антихолинергической активностью, кроме того, он снижает порог судорожной готовности даже сильнее, чем антидепрессанты и дру-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

гие антипсихотики (все из них повышают риск судорог). Он приводит к существенному набору веса, в среднем на 14 кг, и избыточному слюноотделению, что может привести к постоянному слюнотечению или ощущению удушья. Помимо этого, часто возникают проблемы с постуральной гипотензией и седацией. Преимущество клозапина заключается в новой эффективности, особенно в отношении негативных симптомов, а также в очень низких показателях возникновения ЭПС и ПД. Титрование дозы происходит очень медленно — начиная с 25 мг три раза в день и заканчивая дозировкой, не превышающей 300 мг трижды в день, при условии хорошей переносимости, безопасности и при необходимости постоянного контроля с регистром. Часто предлагают использовать его вместе с противосудорожными препаратами (Nucifora et al., 2017).

Несмотря на то что клозапин оказался важным достижением, многие пациенты отказались его принимать или плохо переносили это средство. В 1993 г. США выпустили на рынок следующий АВП, рисперидон. По аналогии с клозапином и другими препаратами этой группы рисперидон слабо блокирует D_2- и обеспечивает мощную блокаду постсинаптических 5-HT_2-рецепторов. Нейрохимические эффекты этой клинически очерченной группы антипсихотиков разнятся. К сожалению, прием рисперидона часто влечет за собой проблемы с ЭПС (особенно мышечную ригидность), в частности, при более высоких целевых дозах, изначально рекомендованных FDA: 4–8 мг в день при шизофрении у взрослых (FDA США, 2009). Достаточно быстро в клиническую практику были введены более низкие дозировки — 2–4 мг/день, благодаря чему частота возникновения ЭПС уменьшилась (Kopala et al., 1997). Судя по всему, достижение первого антипсихотического действия ждать нужно недолго, около 5–6 дней, поэтому препарат может выручить, когда скорость эффекта важнее всего (Mousavi et al., 2013). Активный метаболит рисперидона, палиперидон, в 2007 г. появился как пероральный препарат длительного действия, который достаточно было принимать раз в день. Оба препарата вызывают сильнейшую гиперпролактинемию из всех АВП (Leucht et al., 2013), а также больше двигательных расстройств, чем, возможно, и объясняется 47% досрочное прекращение курса рисперидона, хотя во многих рецензированных исследованиях использовали более высокие и плохо переносимые рекомендованные начальные дозировки (Komossa et al., 2011).

Нейрохимический профиль оланзапина, вышедшего на рынок США в 1996 г., аналогичен таковому у клозапина, и, хотя побочные эффекты у них также совпадают, у нового препарата они мягче. Тогда как клозапин относится к низкоактивным препаратам, оланзапин в дозировке 10–20 мг каждую ночь считается более мощным средством, однако вызывает седацию и более низкий уровень ЭПС, чем рисперидон (Meyer and Simpson,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

1997). Как и клозапин, он способствует набору лишнего веса (Tschoner et al., 2009).

Кветиапин появился в США в 1997 г. Несмотря на свою принадлежность к атипичным антипсихотикам, его побочные эффекты напоминали профили низкоактивных АПП, особенно тиоридазина с его степенью седации. Сначала его рекомендовали принимать дважды в сутки, однако довольно быстро стало очевидно, что пациенты плохо переносят дневную седацию. Теперь препарат нужно было принимать перед отходом ко сну, также соблюдая дозировку. Но даже вечерний прием не избавляет от необходимости непродолжительного периода титрования дозы, так как в первую неделю седативный эффект кветиапина примерно в два раза сильнее, чем в последующее время. Следовательно, в первые семь дней разумно давать пациенту половину целевой дозы, которая не превышает 800 мг, — чаще всего начинают с 200–400 мг. К несчастью, очень многие врачи непсихофармакологической направленности выписывают малые дозы препарата, 25–100 мг, исключительно для сна, что крайне нерационально при наличии куда более безопасных вариантов, не имеющих риска ПД или набора веса (см. параграф «Препараты для лечения нарушений сна»). Некоторые клиницисты, как уже упоминалось, предпочитают дополнительно успокаивать своих пациентов перед отходом ко сну, даже если это мало пересекается с основным исходом лечения, так что при назначении кветиапина, безусловно, седативный эффект вы получите.

В 2008 г. появилась версия кветиапина с замедленным высвобождением, что сбило с толку менее внимательных врачей. По сравнению с быстрым достижением седации, характерным для препарата с немедленным высвобождением, у формы с замедленным высвобождением наступление седации сдвигалось примерно на 4 ч. Следовательно, приняв лекарство перед сном, пациенты не испытывали особой сонливости (что терапевтически приемлемо), однако седативный эффект, спустя 4 ч настигавший их во сне, держался до середины следующего дня, из-за чего многие пропускали работу или школу. Лекарственную форму с замедленным высвобождением нужно принимать примерно за 4 ч до сна, у большинства людей это время ужина. У этой формы нет каких-либо выраженных клинических преимуществ, а вот форма с мгновенным высвобождением проще в применении для большей части пациентов.

В 1998 г. на шведском рынке появился зипрасидон, однако из-за опасений по поводу удлинения интервала *QT* его одобрение в США откладывалось вплоть до 2001 г. Всасывание препарата усиливается во время приема пищи. Зипрасидон тяжелее переносится при более низких дозах. Поэтому на ранних этапах могут возникнуть сложности с титрованием, так как многие пациенты могут отказаться повышать дозу, думая, что побочные

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

эффекты только усугубятся. Возможно, вместо медленного титрования лучше начать с 40–60 мг дважды в день, а затем быстро перейти к 80 мг два раза в день (Mattei et al., 2011). Пероральная форма мало чем отличается от других атипичных антипсихотиков, за исключением разве что более медленного набора веса (Tschoner et al., 2009) и меньшей седации.

Тем не менее зипрасидон оказался первым АВП, для которого разработали лекарственную форму короткого действия для внутримышечного введения. Она оказывает более быстрый антипсихотический эффект по сравнению с внутримышечными АПП (Sheehan, 2003). После первого внутримышечного введения 20 мг дозу можно повторить спустя 4 ч, не превышая дозировку 40 мг в день (что эквивалентно примерно 160 мг пероральной дозы), а затем продолжить вводить по 80 мг два раза в сутки. Это позволяет быстро начать лечение в экстренных ситуациях (Sheehan, 2003) или избежать тягостных побочных эффектов при низком дозировании.

Атипичный антипсихотик арипипразол, который иногда относят к антипсихотикам третьего поколения, в США появился в 2002 г., а в Великобритании — в 2004 г. С точки зрения классификации его можно причислить не к традиционным блокаторам D_2-рецепторов, а скорее к функциональным селективным частичным агонистам рецепторов D_{2L} (Shapiro et al., 2003). Из-за этой его особенности многие надеялись, что арипипразол, купировав психоз, не будет вызывать ПД. К сожалению, пострегистрационные наблюдения и исследования показали присутствие того же риска при его приеме, что и для других АВП. Такие выводы еще раз иллюстрируют, что клиническая медицина руководствуется данными РКИ, а не теорией (Carbon et al., 2018; Peña et al., 2011). Как высокоактивный антипсихотик арипипразол имеет более длительный период полувыведения [$t_{1/2}$ = 75 ч у исходного препарата и 94 ч — у его активного печеночного метаболита дегидроарипипразола (Winans, 2003)], то есть до достижения итогового равновесного сывороточного уровня нужно ждать 16–20 дней. Это может отсрочить наступление полного терапевтического эффекта и потребовать медленного, примерно трехнедельного, снижения дозы после резкого прекращения приема, что нужно учитывать при смене лекарств.

Азенапин, впервые появившийся в арсенале американских врачей в 2009 г., несет меньший риск набора веса и повышения пролактина по сравнению с многими АВП. Для него характерен чуть меньший уровень седации, чем у оланзапина (Leucht et al., 2013). Метаанализ исследований, сравнивающих азенапин с плацебо и оланзапином, показал эффективность первого, хотя тот по большей части уступал активному препарату сравнения, при этом обладая более безопасным метаболическим профилем (Orr et al., 2017). Азенапин — это единственный антипсихотик, доступный в сублингвальной форме. Ее разработали ради повышенной

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

биодоступности, обусловленной всасыванием при трансбуккальном введении (35%), — для сравнения: при пероральном приеме этот показатель равен 2%. И хотя он быстро растворяется, за его применением необходимо следить внимательнее, чем за приемом препаратов, хорошо всасывающихся при пероральном введении, — в упомянутом исследовании не отметили большой приверженности к лечению.

Луразидон, вышедший на рынок США в 2010 г., а Европы — в 2014-м, оказался эффективным средством для неотложного и поддерживающего лечения первичных психозов, например при шизофрении (Tandon et al., 2016). Его период полувыведения 20–40 ч позволяет устанавливать дозировку от 40 до 160 мг один раз в сутки (в вечернее время), и, как и в случае кветиапина, его абсорбция значительно усиливается, если совместить прием с поглощением пищи (Loebel and Citrome, 2015). Аналогично арипипразолу луразидон, судя по всему, несет низкий риск набора веса (Meyer et al., 2017) и, как и большинство препаратов этого класса, хорошо переносится.

При обсуждении АВП нельзя не упомянуть сертиндол, амисульприд и зотепин℘. У сертиндола, который в 1996 г. выпустили на европейский рынок, в 1998-м уже отозвали регистрационное удостоверение с последующим запретом на подачу повторной заявки на регистрацию в 2002 г. Он никогда не получал разрешения на продажу в Соединенных Штатах. Несмотря на доказанную эффективность (Leucht et al., 2013), его судьбу определили опасения в отношении удлинения *QT*-интервала и частые связанные с этим необратимые остановки сердца (подобно тревоге по поводу удлинения *QT*, отложившей одобрение кветиапина) (Muscatello et al., 2014). Сертиндол не следует назначать пожилым пациентам с выявленным или потенциальным риском аномалий *QT*-интервала или другими кардиологическими нарушениями. В странах, где препарат еще остался в продаже, врачам необходимо снимать электрокардиограмму.

Амисульприд появился в 1990-х годах и используется в Европе, Израиле, Мексике и англоязычных странах, кроме США и Канады, которые, очевидно, не попали в список по коммерческим причинам (Psychiatric Times, 2004). Он был признан эффективным препаратом, однако значительно повышающим уровень пролактина (Curran and Perry, 2001; Zhang et al., 2013). В настоящее время в FDA запрашивают разрешение на выпуск амисульприда как препарата для лечения постоперационной тошноты и рвоты (Drugs.com 2019). У зотепина℘, который в США также не был одобрен в качестве средства от психоза, не выявили значимого уровня эффективности из-за небольшого числа кратких исследований (Subramanian et al., 2010), кроме того, его больше не используют в Германии и Соединенном Королевстве, а применение по большей части ограничено Японией.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Более 40% пациентов, принимающих АПП и АВП, набирают вес, причем низкоактивные АПП клозапин и оланзапин, судя по всему, приводят к большей прибавке (Worrel et al., 2000). Как уже упоминалось, по данным РКИ, этот побочный эффект реже встречается у арипипразола, луразидона и азенапина. Есть убедительные данные, согласно которым у пациентов с первичными психозами на антипсихотической терапии возникает риск развития метаболического синдрома. В 2004 г. усилиями нескольких американских врачебных ассоциаций — диабетической, психиатрической, сообщества клинических эндокринологов и Североамериканской ассоциации изучения ожирения — появились совместные рекомендации по контролю, кроме того, различные планы по мониторингу предложили и другие инициаторы (Американская диабетическая ассоциация et al., 2004; Riordan et al., 2011). Большинство согласились, что у всех больных, принимающих антипсихотические препараты, нужно контролировать вес, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, а также измерять уровень сахара натощак и спустя 2 ч после приема пищи, гликированный гемоглобин и липидные профили (что мы обсудим в главе 12).

Поскольку большие транквилизаторы иногда оказывают седативное действие, важно разграничивать седацию, успокаивающий эффект и купирование психоза. Во многих РКИ и обзорных статьях упоминается, что эти препараты можно использовать при ажитации, а не конкретно для купирования психоза. При планировании лечения и оценке реакции всегда держите в голове симптомы, на которые собираетесь воздействовать. Больничный персонал, получивший для работы с антипсихотиками указание «использовать по мере необходимости» (*prn*[1]), может обращаться с ними бездумно, неправильно и принять спокойствие и умиротворение пациента за купированный психоз.

Точно так же в конце 1970-х — начале 1980-х годов популярность завоевала концепция «быстрой нейролептизации», заключавшаяся в том, что быстрый рост сывороточных уровней антипсихотиков фактически приводит к более быстрому клиническому улучшению по сравнению с традиционными режимами дозирования. За несколько лет стало ясно, что в случае АПП этот принцип не работает, так как скорость купирования психоза не зависит от того, насколько быстро были достигнуты достаточные сывороточные уровни. Из-за седации казалось, будто пациент выздоравливает быстрее (Belmaker et al., 1980; Coffman et al., 1987). Внутримышечные формы АВП короткого действия, то есть зипразидона и в меньшей степени оланзапина, считаются наиболее эффективными и хорошо переносимыми средствами, хотя они действительно оказывают почти мгновенное

[1] *prn — pro re nata* (лат.) (*Примеч. пер.*).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

действие (Brook et al., 2000; Zimbroff et al., 2005). Четыре АВП доступны в форме таблеток для рассасывания: клозапин, рисперидон, оланзапин и зипрасидон. Помните: несмотря на то что некоторые пациенты предпочитают их таблеткам, которые нужно глотать, таблетки для рассасывания действуют не быстрее принятых внутрь (проглоченных) пилюль; они не всасываются сублингвально и для абсорбции должны попасть в желудочно-кишечный тракт (Montgomery et al., 2012; Seager, 1998).

Для достижения полного ответа на терапию пероральными АПП или АВП потребуется от 4 до 6 нед, причем с приемом большинства препаратов основное улучшение наступает в первые 2 нед. Есть данные, что улучшение происходит в период между первыми несколькими днями и неделей лечения, хотя многие клиницисты все еще сочтут эти результаты неполными (табл. 7.5). Тем не менее утверждается, что в неэффективности лечения с пероральной формой можно убедиться уже через 2 нед, а не ждать, пока пройдут целых 4–6 (Agid et al., 2006). В этом случае необходимо строить стратегию исходя из потребностей пациента, учитывая, что преждевременная смена препарата, особенно если это происходит не первый раз, может фактически отсрочить надежный результат.

Таблица 7.5. Время до наступления значимого ответа на терапию распространенными антипсихотиками

Антипсихотик	Время до наступления значимого ответа
Арипипразол	14–21
Оланзапин	10–14
Кветиапин	10–14
Луразидон	10–14
Рисперидон	5–6
Зипрасидон, внутримышечная форма	<1
Зипрасидон, пероральная форма	10–14

В отличие от метода «быстрой нейролептизации», так называемые инъекции депонированных форм антипсихотических препаратов направлены на достижение устойчивого, а не быстрого ответа. Флуфеназин для внутримышечных инъекций, дебютировавший в 1968 г., первый завоевал популярность. В основном его использовали для повышения приверженности к лечению у пациентов с шизофренией, у которых были проблемы с дисциплинированным ежедневным приемом лекарств. Инъекции делали каждые 3–6 нед; многие врачи считали, что такие регулярные визиты

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

помогают укрепить терапевтический альянс с пациентами, что в будущем положительно скажется на комплаентности (Crocq, 2015). В 1980-х появился галоперидол, который также был признан эффективным при введении каждые 2–4 нед (Kane et al., 2002). Однако его стоимость часто была непомерно высокой по сравнению с флуфеназином, который продолжали широко использовать до появления АВП.

Эпоха внутримышечных АВП длительного действия началась в 2003 г. с появления рисперидона, который нужно было вводить раз в 2 нед, а в первые 3 — комбинировать с пероральной формой. В 2008 г. на рынок вышел инъекционный оланзапин длительного действия, который нужно было использовать каждые 2–4 нед без необходимости дополнительного перорального приема (Kane et al., 2010). Палиперидон дебютировал в 2009 г.; инъекции можно было делать каждые 4 нед без дополнительного применения пероральных форм. К 2015 г. в США одобрили версию, которую было достаточно вводить раз в 3 мес, причем ее терапевтический профиль не уступал подобному профилю лекарственной формы для ежемесячного введения (Savitz et al., 2016). Инъекционный арипипразол длительного действия появился в 2013 г.; его можно вводить каждые 6 нед, с приемом пероральной формы в течение трех первых (не забывайте о периоде полувыведения). Исследования показали, что по эффективности и переносимости он превосходит палиперидон (Miyamoto and Fleischhacker, 2017). Инъекционные лекарственные формы длительного действия повышают вероятность устойчивого результата с потенциально меньшим числом побочных эффектов из-за относительно постоянных сывороточных уровней. Также они, по-видимому, несут меньший риск рецидива, о чем говорят натуралистические исследования, хотя в РКИ эти отличия отразить сложнее (Brissos et al., 2014; Kishimoto et al., 2014).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ НАСТРОЕНИЯ

Пока не удалось окончательно договориться, какими свойствами должно обладать лекарство, чтобы его можно было отнести к «стабилизаторам настроения». Некоторые фармацевтические компании, главным образом в маркетинговых целях, «стабилизаторами настроения» нарекли антипсихотики за их антиманиакальное действие (мания — форма психоза). В этом разделе *стабилизаторы настроения* мы будем понимать как средства, в одиночку предотвращающие или смягчающие спонтанные патологические улучшения и ухудшения настроения или более распространенное смешанное состояние. Сюда не входит большая депрессия,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

которую раньше называли униполярной, как и препараты для ее лечения — антидепрессанты.

И хотя небольшие колебания настроения свойственны даже здоровым людям, существуют обоснованные критерии для выявления аномально высокого или низкого настроения. Одно время считалось, что расстройства настроения, например биполярное расстройство, нельзя диагностировать до проявления явного маниакального состояния. Сейчас мы знаем, что намного чаще, чем четко определяемые подъемы настроения, встречаются рецидивирующие эпизоды биполярной депрессии и смешанный характер течения, поэтому данный устаревший критерий нередко приводит к ошибочной диагностике. Кроме того, в последнее время стало яснее, что симптомы вроде роста сонливости и аппетита, которые могут сопровождаться смешанными признаками, например ускоренным мышлением или другими психотическими проявлениями, часто указывают на биполярную, а не большую депрессию. При биполярной депрессии антидепрессанты могут спровоцировать быструю смену фаз или переход в манию, поэтому, если вы не до конца уверены в диагнозе большой депрессии, подумайте о назначении стабилизаторов настроения (Akiskal and Pinto, 1999; Judd et al., 2002; Mason et al., 2016).

Говорят, что эффективность лития в лечении мании открыли благодаря его высоким концентрациям в воде, которую для питья использовали в общинах с низкими уровнями преступности и психических заболеваний, — эта история больше похожа на легенду (Parker et al., 2018). И хотя в XIX в. и начале XX в. литий находили во многих целебных источниках, его раннее использование для лечения психических расстройств в Соединенных Штатах и Дании забылось, пока в 1949 г. о нем вновь не вспомнили в Австралии. Из-за хорошо известных токсических свойств литий встретили с сомнениями, особенно в США, — и все же немногочисленная, однако растущая группа исследователей упорно продолжала собирать данные с впечатляющими результатами (Shorter, 2009). В итоге к 1970 г. FDA разрешила выпускать литий для лечения биполярного расстройства, а к 1974 г. — для профилактики рецидива, чьему примеру последовали многие другие страны; некоторые считают, что он все еще недостаточно используется (Post, 2018). Важным инструментом для обучения врачей безопасному лечению пациентов при помощи лития и стали публикации вроде «Справочника по литиевой терапии» (*Handbook of Lithium Therapy, Johnson, 1980*), которые также способствовали внедрению препарата в повседневную амбулаторную и стационарную психиатрическую практику.

Из солей лития, природного элемента, используют цитрат и карбонат. Они обладают одинаковой биодоступностью, однако, по некоторым данным, в жидком виде цитрат лучше переносится желудочно-кишечным

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

трактом, чем карбонат, хотя таблетки или капсулы последнего выписывают чаще (Guelen et al., 1992; Vasile and Shelton, 1982). Изначально прием был рассчитан на 3 раза в день, а сейчас стандартная практика — двукратный прием в сутки (литобид® или препарат с замедленным высвобождением), обычно во время еды для профилактики тошноты. Некоторые врачи предпочитают снижать дозировку до одного раза в сутки, чтобы уменьшить токсическое воздействие, особенно на почки (Singh et al., 2011). Обзоры литературы не подтверждают целесообразность применения такой практики, но и не опровергают ее, так что такой подход может даже повысить комплаентность (Abraham et al., 1992; Carter et al., 2013). Среди побочных эффектов часто встречаются диарея и полиурия, которая иногда достигает уровня несахарного диабета. Также нередко начинается тремор рук, который многие пациенты относят к особенно неприятным побочным явлениям (Baek et al., 2014). Кроме того, длительное лечение может быть сопряжено с еще одним риском для здоровья — набором веса вне зависимости от наличия физической активности и рациона (Baptista et al., 1995; Gitlin, 2016).

Терапевтические сывороточные концентрации для стабилизации и профилактики находятся на уровне 0,5–1,2 мэкв/л. В идеале они должны устанавливаться спустя 12 ч после приема, хотя в реальной жизни у большинства пациентов это займет 10–14 ч, так что лучше воздержаться от сдачи анализов, пока не пройдет этот период. Баланс между наилучшим клиническим эффектом при отсутствии токсического действия у большинства пациентов достигается при сывороточном уровне, равном 0,8–1,2 мэкв/л. Поскольку среди побочных эффектов часто встречается полиурия, важно, чтобы пациенты регулярно восполняли потерянную жидкость при помощи растворов электролитов, чтобы избежать гиповолемии и истощения запасов этих самых электролитов и не усугублять риск отравления. Кроме того, человеческие почки не предназначены для переработки лития, поэтому из-за размера элемента они будут поступать с ним, как с натрием: удерживать его при гипонатриемических состояниях и высвобождать при гипернатриемии. Поэтому объясните пациентам, что, установив нужную дозу и достигнув требуемого сывороточного уровня препарата, нельзя существенно менять объем потребляемой поваренной соли (хлорида натрия) — общее количество при готовке *и* досаливании блюд не должно превышать 4 г в день. Для готовки *или* досаливания можно использовать не более 2 г в день, а отказ от соли в обоих случаях приравнивается к бессолевой диете (разумеется, это приблизительные подсчеты). Предупредите пациентов, что, если они отойдут от заданных параметров, уровень лития придется проверять чаще. Снижение количества соли в рационе может вызвать повышение уровня лития и усиление токсичности;

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

при добавлении соли в рацион уровень лития, напротив, может снизиться до субтерапевтического. Напоминайте об этом больным перед любой плановой госпитализацией, так как персонал больницы, не зная о режиме пациента и руководствуясь исключительно благими намерениями, может попытаться подправить его здоровье, скорректировав диету. Кроме того, литий выводится с потом, так что любое резкое изменение физической нагрузки также может привести к колебаниям уровня лития, что, как обычно, требует более тщательного контроля.

К несмертельным симптомам отравления относятся сильный тремор и тошнота, которые могут возникнуть при сывороточных уровнях в пределах терапевтического диапазона (Foulser et al., 2017). Во время курса лития рвота опасна по любой причине, так как она может спровоцировать каскад электролитных нарушений, которые способны быстро привести к угрожающему токсическому эффекту. При отравлении с повышением уровня лития до 1,3–1,5 мэкв/л большинству пациентов становится хуже, может появиться спутанность сознания и начаться атаксия. При уровнях от 1,8 мэкв/л и выше возникает угроза жизни и требуется срочная медицинская помощь с госпитализацией и принятием мер, вплоть до гемодиализа (Gitlin, 2016). Дальновидные врачи не допускают у пациентов подобных состояний, проверяя состояние почек еще до назначения и регулярно контролируя его и 12-часовые сывороточные уровни: это необходимо делать минимум раз в 3 мес, а также при коррекции дозировки или смене препарата. Поскольку литий может снижать уровень свободного тироксина, до начала лечения также нужно запросить анализ на ТТГ и контролировать его показатели в будущем. В первый год лечения возможно временное повышение ТТГ — позже он вернется в норму. Если спустя 8–12 мес его уровень не нормализовался или продолжает быстро подниматься, направьте пациента к эндокринологу. Кроме того, пациенты подвержены риску развития гиперпаратиреоза, поэтому важно определить исходные сывороточные показатели кальция, фосфора и паратиреоидного гормона, а также минимум раз в квартал проверять ТТГ, расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровни лития, креатинина и натрия в сыворотке крови (McKnight et al., 2012).

Литий выводится исключительно почками, поэтому любое ухудшение почечных функций может привести к накоплению средства и потенциальному отравлению. Помимо побочного эффекта в виде полиурии, литий широко известен своей способностью вызывать почечную недостаточность. Работы, подтверждающие и опровергающие этот факт, практически уравновешивают друг друга, особенно если говорить о схемах, применявшихся после 1980 г., хотя недавно в крупных базах данных снова обнаружили связь между этими двумя переменными; мы все еще

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ждем исследований с использованием обширных проспективных баз данных (Gupta and Khastgir, 2017; Kessing et al., 2015; Post, 2018). Как бы то ни было, в США заболеваемость хронической болезнью почек, чаще всего вызываемой гипертензией и сахарным диабетом, составляет 14% (Национальный институт диабета и заболеваний пищеварительного тракта, 2016). Даже по самым пессимистичным прогнозам, потенциальная заболеваемость литий-инициированной хронической болезнью почек остается низкой (Gong et al., 2016; McKnight et al., 2012). Имейте в виду, что многие пациенты, которым требуется лечение стабилизаторами настроения, могут оказаться (или уже находятся) в группе риска развития хронической болезни почек даже без воздействия лития, поэтому убедитесь, что вы не назначаете литий больному со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации и не лечите им, когда заболевание уже развивается. При снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации или устойчиво повышенном уровне сывороточного креатинина необходимо направить пациента на обследование почек у терапевта или нефролога. Больного, оказавшегося в такой ситуации, следует постепенно переводить с лития на альтернативные препараты, поскольку при более низких сывороточных уровнях сохраняется риск отравления в условиях прогрессирующей почечной недостаточности (особенно с учетом других возможных причин хронической болезни почек) или исчезает стабилизирующий эффект. Все заинтересованные стороны должны тщательно обдумать коррекцию схемы, так как эффективность альтернативных препаратов должна оставаться на том же уровне (Davis et al., 2018; Hajek et al., 2011).

Получив признание специалистов в качестве действенного и безопасного средства для борьбы с нестабильностью настроения, он оставался единственным средством в своем роде, пока не обнаружили, что в теории антикиндлинговые эффекты противосудорожных препаратов могут аналогично воздействовать на биполярное расстройство (Ballenger and Post, 1978b, 1980; Post et al., 1982). *Киндлинг* наблюдают, когда порог судорожной готовности в мозге снижается с каждой успешной судорогой, — процесс, также связанный с алкогольным абстинентным синдромом (Ballenger and Post, 1978a; Goodwin and Ghaemi, 1999). Карбамазепин, популярный антиконвульсант того времени (конец 1970-х — начало 1980-х), впервые представили в качестве эффективного стабилизатора настроения в Японии, а РКИ последующих десятилетий только упрочили его эффективность (Okuma and Kishimoto, 1998; Post et al., 2007). Это ускорило появление значительного числа новых стабилизаторов настроения, многие из которых в итоге были названы «нейромодуляторами» за способность воздействовать на медленные рецепторы групп нейронов, а не на быстрые одиночные рецепторы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Карбамазепин, несмотря на статус качественно нового средства, на самом деле скован существенными ограничениями, связанными с дозировкой и побочными эффектами. Его собственный метаболизм усиливается ферментативной индукцией, из-за чего сложно поддерживать терапевтический остаточный уровень в 8–12 мкг/мл (Chen and Lin, 2012; McNamara et al., 1979; Pynnönen et al., 1980). Обратите внимание, что у большинства антиконвульсантов терапевтические сывороточные уровни, необходимые для стабилизации настроения, как правило, выше, чем те, что достаточны для купирования судорог. Кроме того, у карбамазепина выявили небольшой риск развития апластической анемии (López-Muñoz et al., 2018; Weisler, 2006), что не редкость среди многих противосудорожных препаратов, поэтому во время лечения всегда следует контролировать количество лейкоцитов. Сначала из-за короткого периода полувыведения его нужно было принимать 4 раза в день, а в 1996 г. карбамазепин стали выпускать в форме капсул с пролонгированным высвобождением для двукратного ежедневного приема; в 2004 г. его допустили к продаже в качестве средства против биполярного расстройства. К частым побочным эффектам относят седацию, головокружение и недомогание, поэтому в первые две недели лучше принимать препарат перед сном, раз в две недели проверять сывороточные уровни лекарства и натрия наряду с общим анализом крови, а затем следовать назначенной дозировке. Те же анализы необходимо сдавать минимум раз в 3 мес или чаще — при смене производителя или клинических изменениях.

Между 1966 и 1970 гг. обнаружили, что вальпроат натрия обладает антиманиакальными свойствами (Emrich et al., 1980; Lambert et al., 1966). Прежде чем попасть на рынок США в 1983 г., с 1968 по 1973 г. различные его формы появлялись во Франции, Германии и Великобритании (López-Muñoz et al., 2018). РКИ показали, что в виде дивалпроекса натрия℗, своей лучше переносимой версии, он, как и литий, обошел плацебо в лечении мании; одобрение FDA последовало в 1995 г. Дивалпроекс натрия℗ — это препарат в кишечнорастворимой оболочке, который нужно принимать два раза в сутки; версия с длительным высвобождением (депакот ER℗, Depakote ER), предназначенная для однократного суточного приема, появилась в 2000 г.

При лечении дивалпроексом натрия℗ всегда следует ориентироваться на сывороточные уровни: первоначальный равновесный сывороточный уровень достигается спустя 5 дней приема. Целевой терапевтический уровень находится в диапазоне минимум 50–100 мкг/мл остаточной концентрации, а большинство исследований в итоге выступили за 85–125 мкг/мл (Allen et al., 2006; Stoner et al., 2001). Целесообразно начать с 500 мг на ночь и спустя неделю измерить сывороточный уровень пре-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

парата, сделать печеночные пробы (глутамино-оксалоуксусная трансаминаза и глутамино-пировиноградная трансаминаза в сыворотке крови, щелочная фосфатаза) и проверить состояние функции поджелудочной железы (амилаза). Дозы для достижения уровня в терапевтическом диапазоне можно экстраполировать на более короткий срок. Как и в случае карбамазепина, снижение уровня, вероятно, займет недели или месяцы, что может быть обусловлено ферментативной индукцией; чтобы поддерживать нужный терапевтический уровень, нужно контролировать его каждые 3 нед или около того. Спустя первые 6–12 мес замеры можно делать раз в квартал, если чаще не требуют симптомы или смена производителя. При таком постепенном титровании обычно удается избежать тошноты.

Гепатотоксичность — редкое, однако опасное побочное действие дивалпроекса натрия℘, чаще встречается у более молодых пациентов (Cotariu and Zaidman 1988). FDA также выпустило предупреждение о панкреатите, хотя риск тоже невысокий (Gerstner et al., 2007). На самом деле устойчивое или резкое повышение уровня амилазы, скорее всего, обусловлено другими причинами, и для выяснения верного диагноза нужно направить пациента к специалисту. Дивалпроекс натрия℘ также может оказывать тератогенное действие, так что при планировании беременности в ближайшее время лучше подыскать альтернативу; фертильным пациенткам, которые ведут половую жизнь и в обозримом будущем не собираются заводить детей, следует продолжать пользоваться эффективными методами контрацепции, если они согласны на упомянутый риск (Gotlib et al., 2017).

Из-за истощения запасов карнитина вальпроевая кислота также может привести к повышению сывороточного уровня аммония, что чаще всего никак не проявляется, хотя седация все же возможна (Vázquez et al., 2014). Когда обозначилась эта проблема, ее предложили решить при помощи приема 250–990 мг перорального L-карнитина три раза в день, что также может защитить от печеночной недостаточности (Belousova, 2017; Cattaneo et al., 2017; Mock and Schwetschenau, 2012). После бурных дебатов исследователи сошлись на том, что вальпроат натрия также способен привести к синдрому поликистозных яичников и этот риск нужно проговаривать с пациентками (Genton et al., 2001; Gotlib et al., 2017; Isojärvi et al., 2002; Joffe et al., 2006). Как и в случае многих противосудорожных средств, изредка могут развиваться нейтропения, тромбоцитопения и гипонатриемия, поэтому следует контролировать пациентов на предмет этих рисков и набора веса (Bowden and Singh, 2005).

В 1980-х годах, когда единственным доступным стабилизатором настроения был литий, в первую неделю или около того, пока его эффект еще не проявился, для смягчения маниакальных симптомов использовали АПП. Поскольку большие транквилизаторы отличались серьезными

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

побочными эффектами (см. «Препараты для лечения психоза»), многие врачи стали отказываться от них в пользу антиконвульсанта бензодиазепинового ряда — клоназепама (Chouinard et al., 1983). Это позволяло пациентам быстро достигнуть транквилизирующего эффекта без риска развития ПД или других двигательных расстройств. Клоназепам также начали использовать для поддерживающего лечения, особенно в качестве дополнительного средства или в случаях шизоаффективного расстройства (Chouinard, 1987; Mashiko et al., 2004).

В самом начале этого параграфа я разграничил стабилизаторы настроения и антиманиакальные средства вроде антипсихотиков. И хотя для клоназепама характерно меньше рецидивов депрессии при биполярном расстройстве, чем для АПП (Sachs, 1990), и он эффективно сокращает рецидивы большой (или униполярной) депрессии, исследования говорят о его меньшей эффективности в профилактике депрессивных симптомов при биполярном расстройстве у многих пациентов (но все еще может пригодиться в устойчивых к лечению случаях). Дозировка начинается с 0,5 мг три раза в день, а общая суточная доза, достаточная для достижения эффекта, находится в диапазоне 2,5–6,0 мг, которые нужно разделить на 3 приема (Morishita, 2009; Morishita and Aoki, 2002). Из-за принадлежности к бензодиазепинам (см. параграф «Препараты для лечения тревожных расстройств») ему свойственны все риски этого класса препаратов, включая физиологическую зависимость и перекрестную толерантность. При отказе клоназепама всегда необходимо медленно снижать дозу.

В 1990 г. ламотриджин, обозначенный как новое и обнадеживающе безопасное противосудорожное средство, вышел на рынок Ирландии, а в 1994 г. появился и в Соединенных Штатах (López-Muñoz et al., 2018). Американские исследования, начатые примерно в то же время для оценки применения ламотриджина в лечении биполярного расстройства, показали положительные результаты и в итоге подтвердили его эффективность (Weisler et al., 2008). Ламотриджин заявлен как лекарство, помогающее не только при мании, но и при депрессивных эпизодах, хотя, судя по всему, он больше эффективен как вспомогательное средство, чем в качестве монотерапии (Bowden and Singh, 2012; Geddes et al., 2009; Goodwin et al., 2004). Титрование дозы необходимо проводить очень медленно, так как резкий скачок сывороточного уровня может спровоцировать опасную кожную сыпь вроде синдрома Стивенса–Джонсона (0,04% заболеваемости в результате приема ламотриджина; из них летальных менее 5%); от начала лечения до достижения терапевтического уровня проходят недели или месяцы (Bloom and Amber, 2017; Joe et al., 2009). Во многом по этой причине ламотриджин нецелесообразно использовать в качестве единственного средства для лечения острой мании. С осторожностью также

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нужно относиться к резким повышениям сывороточного уровня, которые могут быть обусловлены сменой оригинального препарата на дженерик и наоборот, или переходом между производителями дженериков (Parker, 2016, 2018).

Согласно немецким и американским исследованиям безопасная скорость титрования дозы у взрослых начинается с 25 мг в сутки в течение 14 дней с последующим увеличением на 50 мг в сутки каждые две недели, пока не установится терапевтический уровень. Если одновременно пациент принимает вальпроат натрия, который повышает уровень ламотриджина, блокируя его метаболизм, скорость должна быть ниже: 25 мг через день в течение двух недель, дальше та же доза ежедневно в течение еще 14 дней, затем прибавлять по 25 мг в сутки раз в две недели до итогового терапевтического уровня (Guberman et al., 1999; Leary et al., 2018; Schmidt and Krämer, 1994). На рынок ламотриджин вышел как средство для двукратного ежедневного приема, поскольку эпилептологи боялись, что при однократном приеме не получится достичь равновесного сывороточного уровня, хотя его фармакокинетика говорит об обратном (период полувыведения равен 20–30 ч). Спустя несколько лет эти опасения ослабли и стандартом стала дозировка один раз в день для версии с немедленным высвобождением, хотя со временем появилась форма и с пролонгированным высвобождением.

Для профилактики опасных резких скачков сывороточного уровня посоветуйте пациентам принимать препарат один раз в день и никогда не пить следующую дозу вскоре после первой; при необходимости всегда как можно дальше разделяйте их во времени. Например, если пациент забыл принять лекарство, которое принимает по утрам, объясните ему, что следует просто вернуться к своему режиму приема следующим утром, а не наверстывать пропущенную дозу в тот же день. Кроме того, если пациент по любой причине пропустил прием ламотриджина в течение 5 дней подряд, необходимо с самого начала провести обратное титрование, чтобы снизить риск возникновения серьезной сыпи. Из всех стабилизаторов настроения клиническими значимыми высыпаниями больше всего известен ламотриджин, однако этот риск свойственен любым ароматическим антиконвульсантам, включая карбамазепин и оксарбазепин℗ (Blaszczyk et al., 2015). У пациентов, проходящих курс этих препаратов, необходимо тщательно обследовать любую сыпь, однако чаще всего она проходит самостоятельно или при прекращении приема. При повышении температуры, ухудшении состояния слизистых оболочек, появлении волдырей, а также болезненных или быстро распространяющихся высыпаний необходимо срочно, в течение 24 ч, обратиться за неотложной медицинской помощью (Guberman et al., 1999). Хотя большинство случаев серьезной сыпи при-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ходится на первые 2 мес лечения, иногда синдром Стивенса–Джонсона возникает на длительных периодах стабильного лечения; не теряйте бдительность в течение всего курса применения ароматических противосудорожных препаратов (Jha et al., 2017; Mockenhaupt et al., 2005).

В 1993 г. в США появился габапентин, предназначенный для дополнительной терапии эпилепсии. Во многих открытых исследованиях и описаниях случаев его посчитали многообещающим стабилизатором настроения, хотя до сих пор нет убедительных РКИ, которые бы подтвердили эти предположения. Опираясь на безопасность и переносимость габапентина (см. обсуждение в параграфе «Препараты для лечения тревожных расстройств»), некоторые не раз высказывали предположения о том, что такое большое число положительных отзывов не исключает возможности его применения в качестве дополнительного средства при рефрактерных случаях или сопутствующих тревожных расстройствах (Botts and Raskind, 1999; Carta et al., 2003; Vieta et al., 2006). Другие были настроены менее оптимистично (Carey et al., 2008). С точки зрения надежности немногочисленные РКИ, изучающие габапентин в контексте биполярного расстройства, отличались низким качеством дизайна или выборки, а метаанализы также подвергались критике (Berlin et al., 2015; Calabrese et al., 2002; Mayo-Wilson et al., 2017; Pichler et al., 2015). В 2004 г. производитель урегулировал спор в рамках судебного процесса за продажу лекарства в США без достаточных данных о нем (Fullerton et al., 2010). В 2017 г. исследователи отреагировали на эту проблему, зарегистрировав новый метаанализ (Houghton et al., 2017). Остается надеяться, что удастся обнаружить или в конечном счете провести качественные РКИ и таким образом закрыть вопрос об эффективности и правильном применении.

Топирамат, выпущенный в 1996 г., в открытых испытаниях сначала выглядел как перспективное средство для лечения нестабильного настроения при различных состояниях (Calabrese et al., 2001; Suppes, 2002). К сожалению, здесь нам снова не хватает грамотных РКИ, которые могли бы подтвердить первые результаты (Pigott et al., 2016). В начале приема возможно ухудшение концентрации, поэтому дозу топирамата следует титровать очень медленно (Sommer et al., 2013). Топирамат может подавлять аппетит, поэтому его назначают при ожирении, а также мигренозных головных болях и эпилепсии. Некоторые считают, что его можно выписывать пациентам, набравшим вес из-за приема других психотропных препаратов (Mahmood et al., 2013). Кроме того, топирамат ингибирует карбоновую ангидразу, из-за этого газированные напитки начинают казаться безвкусными, что беспокоит некоторых больных. Это свойство также может спровоцировать легкий или умеренный метаболический ацидоз и способствовать образованию почечных камней с 2,1% заболеваемостью

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

(Dell'Orto et al., 2014; Gupta et al., 2017; Mirza et al., 2009). Среди остальных побочных эффектов значатся парестезия и нарушения зрительного восприятия, хотя в недавнем обзоре дефектов поля зрения не выявили статистической разницы с плацебо (Ford et al., 2017; Silberstein, 2017).

Окскарбазепин по строению близок к карбамазепину (10-кетаналог). В 2000 г. его одобрили для лечения эпилепсии у американских, а затем европейских и британских пациентов. Производители не стремились попасть в нишу стабилизаторов настроения, однако в немногочисленных проведенных исследованиях все же сообщалось о некой эффективности (Hirschfeld and Kasper, 2004; López-Muñoz et al., 2018; Vasudev et al., 2008, 2011). В отличие от карбамазепина, окскарбазепин не индуцирует собственный метаболизм, поэтому его сывороточные уровни более стабильны, а профиль побочных эффектов в целом более мягкий (Hellewell, 2002). Однако в нескольких описаниях случаев сообщалось о дискразии крови, поэтому ее состояние все же рекомендуется контролировать (Hsiao et al., 2010; Milia et al., 2008). Еще стоит упомянуть, что хоть многие противосудорожные препараты могут снижать уровень натрия в сыворотке крови, окскарбазепин исключительно в этом преуспевает — он снижает его в 29,9% случаев. Как правило, проявившись, этот эффект сохраняется надолго (Dong et al., 2005; Kumar and Gopalakrishnan, 2016). Гипонатриемия (которую в большинстве лабораторий определяют при уровне натрия <136 ммоль/л) может протекать бессимптомно вплоть до самых критических стадий, так что регулярно проверяйте уровень натрия у всех пациентов, принимающих окскарбазепин. Несмотря на то что при легкой гипонатриемии может помочь ограничение жидкости или снижение дозы, умеренная или тяжелая стадия (с уровнем натрия <125 ммоль/л) относится к неотложным состояниям, с которыми в тот же день необходимо обратиться за срочной медицинской помощью и пройти осмотр у специалиста, который знает, как избежать осмотического демиелинизирующего синдрома, если потребуется болюсное введение гипертонического солевого раствора, как в случае гипонатриемии при нормальном объеме внеклеточной жидкости (Ball and Iqbal, 2016; Hoorn and Zietse, 2017).

Некоторые антиконвульсанты действительно могут помочь в стабилизации настроения, однако намного больше подобных препаратов не обладают таким действием: среди них онисамид℘, фенитоин, прегабалин, тиагабин, леветирацетам и ретигабин. Повторим: нельзя присваивать эффекты отдельных препаратов всему классу. О донепезиле и верапамиле пока нет убедительных данных (Fountoulakis et al., 2017; Grunze et al., 2018; López-Muñoz et al., 2018). Как мы уже обсуждали (см. «Препараты для лечения психоза»), типичные и атипичные антипсихотики в качестве монотерапии для стабилизации настроения следует принимать с осторож-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ностью, особенно в низких дозах. Несмотря на многочисленные побочные эффекты клозапина, есть убедительные данные в пользу его применения в монотерапии, а некоторые сведения поддерживают кветиапин, оланзапин и рисперидон, хотя все эти 4 препарата несут риск развития ПД (Li et al., 2015; Lindström et al., 2017).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

На лекарственные средства, улучшающие когнитивное функционирование, особенно внимание и память, есть спрос. Когнитивные симптомы, например ухудшение упомянутых способностей, свойственны разным диагностическим категориям нашей области и не ограничены исключительно СДВГ или деменцией. Несмотря на то что мы стремимся помочь пациентам избавиться от таких проявлений, как я уже говорил, куда больше пользы будет от лечения синдромов в целом, а не отдельных симптомов. Прогресс в лечении основного синдрома потенциально влечет за собой облегчение всех входящих в него симптомов, которые могут затрагивать и когнитивные функции. Так что в этом параграфе мы поговорим о препаратах, предназначенных для лечения когнитивных симптомов в составе первичного синдрома, например деменции или СДВГ.

Мы уже обсуждали (см. главы 3 и 4), что диагноз СДВГ ставится на основе клинических проявлений по критериям Американской психиатрической ассоциации-5 (2013), а не нейропсихологического тестирования. Некоторые формы психологического тестирования помогают выявить нарушения внимания, но не позволяют подтвердить диагноз. Если только вы не собираете дополнительную информацию о когнитивных расстройствах, нет смысла проводить психологические тесты только ради диагностики СДВГ, что создает ненужные расходы и доставляет неудобство пациенту. Также нельзя точно диагностировать СДВГ лишь по снижению внимания или ответу на лечение: стимуляторы усиливают внимание как у здоровых людей, так и у пациентов с СДВГ и другими диагнозами (Linssen et al., 2014). Залог правильной диагностики, соотносимой со всеми критериями Американской психиатрической ассоциации-5, — применение клинического опроса, включая сбор полного анамнеза и стандартизированную оценку психического статуса. Определившись с диагнозом, можно приступать к лечению.

Сначала СДВГ называли иначе, в том числе «гиперактивный/гиперкинетический синдром», а затем «минимальная мозговая дисфункция» (Mahone and Denckla, 2017). Первые описания были больше сосредото-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

чены на поведении, чем на состоянии когнитивных функций. Поскольку за прошедшую практически сотню лет терминология изменилась, здесь под СДВГ подразумеваем набор симптомов, который к этому синдрому причисляет Американская психиатрическая ассоциация-5, вне зависимости от того, какая нозология была в ходу, когда появилось конкретное лекарство. Кроме того, большинство препаратов для лечения СДВГ относятся к тем или иным амфетаминам и различаются главным образом энантиомерами, длительностью действия и способом доставки, поэтому в этом параграфе мы чаще, чем в других, будем обращаться к торговым названиям препаратов, чтобы было проще их отличать.

Первым средством, направленным на борьбу именно с поведенческими нарушениями у детей, был бензедрин℘ (D-амфетамин + L-амфетамин) (Bradley, 1937), который появился примерно в то же время, когда решался вопрос об использовании амфетамина для краткосрочного лечения депрессивного настроения (Anderson, 1938). Как это часто бывает, все началось со случайного наблюдения: D-амфетамином автор собирался лечить у маленьких пациентов головные боли. Затем получили дополнительные данные об эффектах DL-амфетамина (Bradley, 1950), по-прежнему сосредоточившись на наблюдении за поведением вялых детей (50–60%) и отметив, что лишь 5% показали «только повышение школьной успеваемости».

До начала 1960-х годов на исследования Брэдли по большому счету никто не обращал внимания, однако сегодня они считаются основополагающими в понимании и лечении СДВГ (Strohl, 2011). В последующие годы основное внимание уделялось лекарственным препаратам с успокаивающим эффектом, таким как фенобарбитал, мепробамат, гидроксизин и большой транквилизатор хлорпромазин. В то же время метилфенидат℘ (запрещен к использованию на территории РФ) посчитали эффективным лекарственным препаратом только для преодоления седативных побочных эффектов этих средств, которые еще больше снижали успеваемость (Ayd, 1957). Для лечения основных симптомов его начали использовать в 1963 г. и, помимо его воздействия на поведение, заметили, что он повышает способности к обучению (Conners and Eisenberg, 1963). Метилфенидат℘ считался даже более популярным средством против СДВГ, чем декстроамфетамин℘ (декстростат℘, декседрин℘), и впоследствии стал основой для великого множества препаратов и систем доставок, все из которых стремились ухватить свою долю на рынке (Stevenson and Wolraich, 1989).

Период полувыведения метилфенидата℘ составляет 4 ч, пиковая концентрация наступает спустя 1,9 ч, что с клинической точки зрения выглядит как резкое проявление и такое же резкое прекращение действия, что иногда сопровождается рикошетом в виде резкой смены настроения и анергии (Kolar et al., 2008). Аддералл℘ пытается обойти выстроенную

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

по принципу прямоугольной волны реакцию «вкл–выкл», возникающую в ответ на прием метилфенидата℗; это смесь амфетаминов, включая декстроамфетамина сахарат, амфетамина аспартата моногидрат, декстроамфетамина сульфат и амфетамина сульфат, в результате чего соотношение D- и L-амфетамина равно 3:1 (Drugs.com, 2018a). У каждого компонента есть собственное время достижения пикового уровня и периода полувыведения: это позволяет сгладить повышение и снижение сывороточного уровня препарата (следовательно, это касается как пользы, так и побочных эффектов), что все равно в общей сложности происходит за 4 ч. У формы с длительным высвобождением, выпущенной в 2001 г., период лечения может доходить до 10–12 ч. Дженерики аддералла℗ в аптеках обычно обозначены как «соли амфетамина». В качестве альтернативы в борьбе с синдромом рикошета у детей, подростков и взрослых можно попробовать сменить препарат на средство более длительного, устойчивого действия с минимальными эффективными дозами.

Помимо синдрома рикошета, возникла следующая проблема: многие дети и подростки не хотели принимать вторую дозу в школе, что подтолкнуло к более активному поиску лекарственной формы стимуляторов длительного действия (Cascade et al., 2008). Риталин SR℗[1] и риталин LA℗[1], концерта℗[1] (система с пероральной доставкой с осмотическим высвобождением метилфенидата℗) и метадат CD℗[1] — это плоды первых попыток растянуть эффект однократной утренней дозы на весь день, обычно 8–12 ч. Несмотря на более медленное всасывание риталина SR℗ (t_{max} = 4,7 ч), его пиковые сывороточные уровни не достигают уровней версии с немедленным высвобождением (Birmaher et al., 1989; Patrick et al., 1989). В системе с пероральной доставкой с осмотическим высвобождением метилфенидата℗ доставка метилфенидата℗ осуществляется в три этапа:

1) инкапсуляция для немедленного эффекта;
2) осмотическая доставка 30% дозы в первый внутренний компартмент;
3) высвобождение оставшихся 70%.

Эту форму признали более действенной по сравнению с составами пролонгированного высвобождения и такой же эффективной, как версию с немедленным высвобождением (Biederman et al., 2006; Keating et al., 2001; Swanson et al., 2003). Это означает, что дозы формы пероральной доставки с осмотическим высвобождением метилфенидата℗, эквивалентные дозировкам форм немедленного или пролонгированного высвобождения, часто отклоняются в большую сторону, вплоть до ежедневных 54–108 мг для некоторых взрослых. Сложности появились, когда FDA одобрило

[1] Торговое название препарата, содержащего метилфенидат℗, запрещенного для применения в РФ.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

дженерики Концерты, созданные без технологии пероральной доставки с осмотическим высвобождением метилфенидата℘, поскольку в других формах метилфенидат℘ высвобождается различными способами и с разными результатами (Lally et al., 2016). При подборе дженерика обязательно определите, как именно осуществляется доставка вещества, и уточните производителя для фармацевта. Рынок постоянно меняется, так что, назначая лекарство, практикующий врач должен изучить все доступные варианты. Двухфазное высвобождение используется в метадате CD℘ (1-я фаза — 30%; 2-я — 70%) и риталине LA℘ (1-я и 2-я фазы — по 50%) (Haertling et al., 2015).

Попытка разработать в одиночку эффективный D-энантиомер привела к появлению дексметилфенидата гидрохлорида℘[1] (фокалин℘[1] и фокалин XR℘[1]), хоть никакого дополнительного клинического смысла в этом не было (Markowitz et al., 2006). Дейтрана℘[1] выпускается в виде пластыря с метилфенидатом℘ (Findling and Dinh 2014), который раз в день нужно клеить на бедро; но это не очень популярная форма. Метилин℘[1] представляет собой метилфенидат℘, выпускающийся в виде перорального раствора короткого действия и жевательных таблеток. В 2010 г. дебютировала еще одна жидкая форма, квилливант XR℘[1], а в 2016-м — новая жевательная версия, QuilliChew ER. В 1975 г. Пемолин℘ вышел на рынок США как стимулятор для лечения симптомов СДВГ, однако в 2003 г. был снят с производства после предостережений FDA о небольшом, но значимом риске развития смертельной почечной недостаточности (FDA США 2002).

Тем не менее декстроамфетамин℘ (зензеди℘[2]) никуда не пропадал, более того, появились версии длительного действия (начиная с декседрина℘ в спансулах, который также доступен в форме дженерика). Жидкая форма короткого действия (процентра℘[2]) получила одобрение в 2016 г., показав 13-часовую эффективность в РКИ (Childress et al., 2018, 2019). К 2007 г. в США разрешили применять исходное соединение декстроамфетамина℘, лисдексамфетамин℘, выпущенное в виде пролекарства (виванс℘). Пролекарство — это такое средство, которое не проявляет фармакологической активности, пока не метаболизируется в активный метаболит: в данном случае речь о декстроамфетамине℘. В теории такой дополнительный этап отсрочивает начало действия вплоть до 12 ч с момента приема дозы (Cowles, 2009; Najib, 2009). Также была разработана интраназальная версия (Ermer et al., 2011), однако в продажу она не попала, хотя жевательные таблетки приобрести можно. С 2015 г. в США разрешили лечиться еще одним препаратом длительного действия, эвекео℘ (Evekeo[1]), состоящим из равных

[1] Торговое название препарата, содержащего метилфенидат℘, запрещенного для применения в РФ.

[2] Как производное амфетамина запрещен для применения в РФ.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

долей D- и L-амфетамина: так надеялись снизить возбуждение центральной нервной системы (ЦНС) и подавление аппетита (Childress et al., 2015; Drugs.com, 2018b). Лекарственный препарат адзенис® (Adzenys[1]) XR-ODT (таблетки для рассасывания с длительным высвобождением), выпущенный в 2016 г., представляет собой смесь D- и L-амфетамина в отношении 3:1, где 50% приходится на микрочастицы с немедленным высвобождением, а вторые 50% — с длительным (FDA США, 2017). Это препарат длительного действия, которое может продолжаться 10–12 ч; форма рассасывающейся таблетки на самом деле выигрывает только тем, что ее не нужно глотать. Не забывайте, что у некоторых стимуляторов время достижения пиковой концентрации и продолжительность действия могут быть отсрочены приемом пищи (Auiler et al., 2002).

Первое время врачам рекомендовалось начинать лечение с препарата короткого действия, определив наименьшую эффективную дозу, а затем засечь, в течение какого времени сохраняется эффект каждой дозы (а следовательно, сколько их потребуется в день). С появлением средств длительного действия большинство пациентов стали переходить на один из них, предварительно определив дозу лекарства короткого действия. При переходе к препарату длительного действия отмечайте предполагаемые эквиваленты. Как бы то ни было, сегодня многие врачи сразу начинают титровать дозу с форм длительного действия, что поддерживают некоторые практические рекомендации (Huss et al., 2017).

Все препараты в этом параграфе относятся к стимуляторам, и хотя кажется, что их терапевтическое действие наступает мгновенно, оцените их эффективность и переносимость спустя 14–30 дней после начала приема или коррекции дозы, и далее минимум каждые 90 дней спустя для поддерживающего лечения. Стимуляторы могут вызывать зависимость (Heal et al., 2013), поэтому не следует досрочно дополнять или заменять уже назначенную лекарственную терапию, какой бы ни была причина, что важно обсудить с пациентом при самом первом назначении. Кроме того, возможно, нужно будет обсудить, какого режима дозирования лучше придерживаться: ежедневного или периодического (по мере необходимости или только в школьные или рабочие будни, пропуская выходные и отпуска). Учащимся колледжа могут больше подойти версии короткого действия, которые можно принимать перед учебой, а люди с полной рабочей занятостью часто предпочитают препараты длительного действия с однократным приемом по утрам. Родители, обеспокоенные рисками и переносимостью, могут согласиться на лечение по академическим соображениям, придавая времени, проведенному с семьей, меньшее значение (Ibrahim

[1] Как производное амфетамина запрещен для применения в РФ.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

and Donyai, 2015; Shyu et al., 2016). Решением проблем с переносимостью, например снижение аппетита, могут стать запланированные лекарственные каникулы, однако, помноженные на несовершенство приверженности к лечению, они могут плохо сказаться на ответе в целом. Важную роль играет время, проведенное с семьей и друзьями, поэтому повышение качества таких социальных взаимодействий стоит обсудить как полноценный пункт лечебного плана. Пациент или его семья все равно могут настаивать на интермиттирующей терапии — в этом случае важно обсудить все возможные ограничения. Некоторые врачи устраивают лекарственные каникулы, чтобы подростки более старшего возраста и взрослые могли точнее оценить пользу принимаемых препаратов; ее также легко заметить при случайно пропущенных дозах и других погрешностях комплаентности (Ibrahim and Donyai, 2018; Ibrahim et al., 2016).

Для лечения симптомов СДВГ пробовали применять и другие категории препаратов. Клонидин (катапрес℗, теперь также капвей℗) α-адренергический антигипертензивный препарат первого поколения, уже несколько десятилетий используется для лечения СДВГ и других различных поведенческих расстройств у детей. Его применение очень индивидуально (Ming et al., 2011). Он не всегда хорошо переносится, часто снижает кровяное давление и вызывает седацию. Сегодня доказательства его эффективности считаются неубедительными (Gorman et al., 2015). Гуанфацин, еще одно α-адренергическое антигипертензивное средство (Seedat, 1985), в 2009 г. поступил в продажу как препарат для лечения СДВГ. К 2013 г. в США и Канаде появилась форма с пролонгированным высвобождением (интунив℗) (Huss et al., 2016). Несмотря на доказанную эффективность (Joseph et al., 2017), некоторые плохо переносят гуанфацин из-за гипотензии и седации.

Долгое время клиницисты считали, что антидепрессанты, особенно имипрамин и дезипрамин, подходят для лечения СДВГ, и широко назначали их с этой целью. Отчасти это можно объяснить тем, что при синдроме большой депрессии действительно нарушается внимание. Кроме того, редко можно было встретить другие психотропные препараты, которые разрешалось назначать детям и подросткам, помимо антидепрессантов, стимуляторов и больших транквилизаторов. Сегодня препараты для лечения большой депрессии, за исключением бупропиона, не показаны при СДВГ (Otasowie et al., 2014).

Бупропион (см. «Препараты для лечения большой депрессии») не только успешно справляется с большой депрессией, но и, возможно, эффективен в борьбе с симптомами СДВГ, не связанными с настроением (Verbeeck et al., 2017). В 2002 г. FDA разрешила лечить СДВГ атомоксетином (Страттера♠), селективным ингибитором обратного захвата норадреналина, который провалил испытания эффективности при терапии большой

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

депрессии (Kratochvil et al., 2005). Если вы беспокоитесь, что стимуляторы могут усугубить депрессивные или тревожные симптомы другого расстройства, выход — терапия атомоксетином и бупропионом (Clemow et al., 2017). Эти препараты можно принимать один раз в сутки: эффект сохраняется в течение всего дня без синдрома рикошета, они не относятся к наркотическим веществам и не обладают аддиктогенным потенциалом (Upadhyaya et al., 2013; Wilens et al., 2005a). Тем не менее врачи должны запомнить, что полный ответ на терапию каждым из этих препаратов наступает позже по сравнению с обычными стимуляторами, это занимает от 2 до 6 нед при обязательном ежедневном приеме (Reimherr et al., 2005).

Модафинил℗ (в РФ отнесен к категории наркотических препаратов), нестимулятор, который, судя по всему, воздействует на многие катехоламины, появился в начале 1990-х годов во Франции и предназначался для лечения нарколепсии; в настоящее время в США его можно использовать в терапии того же расстройства, а также при нарушениях сна, вызванных посменной работой и апноэ во сне. Возможность его применения для борьбы с СДВГ вызывает большой интерес, однако совсем немного РКИ были посвящены этому вопросу. По данным обзора и метаанализа, он может быть эффективен при меньшем количестве побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, хотя часто поступают жалобы на потерю аппетита и бессонницу (Minzenberg and Carter, 2008; Wang et al., 2017). Из-за редких случаев синдрома Стивенса–Джонсона в исследованиях СДВГ FDA не одобрило использование препарата по этому показанию (Wood et al., 2013).

Большинство препаратов для лечения СДВГ, за исключением атомоксетина и бупропиона, могут снижать аппетит, поэтому за весом юных пациентов важно следить. Стимуляторы также способны вызывать нарушения сна (Hvolby, 2015) и повышать кровяное давление, особенно у взрослых (Biederman et al., 2006; Findling et al., 2001; Westover and Halm, 2012; Wilens et al., 2005b). У всех взрослых, с которыми рассматривается вопрос о лечении стимуляторами, перед началом курса нужно добросовестно измерить артериальное давление и повторять эту процедуру при каждом посещении врача (как обсуждалось в 3-й главе); кроме того, существует множество рекомендаций для детей и подростков (Samuels et al., 2006; Stowe et al., 2002).

Изначально стимуляторы для лечения СДВГ рассчитывались на детей и изучались с их же участием, поэтому исследования эффективности не всегда адаптированы к применению у взрослых. Например, чтобы сократить расходы на дорогостоящие II и III фазы испытания (см. главу 2), во многих РКИ начинали собирать данные спустя 2 ч после приема дозы, допустив, что именно за это время ребенок успеет позавтракать, принять

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

лекарство и добраться до школы. У взрослых временные рамки могут быть другими, однако, помимо фармакокинетики, врачам доступно совсем немного данных, которыми можно руководствоваться при назначении. Тем не менее некоторые недавние исследования начинали собирать данные в том числе спустя 30 мин после приема лекарства (Childress et al., 2019).

СДВГ иногда путают с нарушением исполнительных функций. СДВГ представляет собой спектр симптомов, отраженный в критериях Американской психиатрической ассоциации-5, а нарушение исполнительных функций не считается самостоятельным диагнозом, а описывает ухудшение ряда когнитивных способностей, необходимых для следования плану или достижения цели (Banich, 2009; Willcutt et al., 2005). Оно может встречаться в рамках СДВГ и других диагнозов, например аффективных и неврологических расстройств, включая расстройство аутистического спектра и болезнь Паркинсона, однако не характеризует синдром в целом. Такое нарушение лечится энергичной борьбой с основной причиной: дофамином — при болезни Паркинсона, ингибиторами антихолинэстеразы — при деменции, метилфенидатом℗ или атомоксетином — при СДВГ и венлафаксином — при большой депрессии (Ni et al., 2013; Rabinovici et al., 2015; Tian et al., 2016). Еще один пример: оказалось, что модафинил℗ помогал при исполнительной дисфункции у пациентов с нарколепсией, но не у здоровых студентов, не страдающих дефицитом сна (Fernández et al., 2015; Schwartz et al., 2004).

Деменция встречается все чаще, поэтому врачи и пациенты отчаянно ищут средства, восстанавливающие память. Пока таких лекарств не существует, однако есть препараты, позволяющие отсрочить ухудшение когнитивных способностей при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви и лобно-височной деменции. Обратные ингибиторы антихолинэстеразы и антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов мемантин — только не статины и противовоспалительные препараты — судя по всему, замедляют, но не предотвращают прогрессирование клинически диагностированных случаев деменции (O'Brien et al., 2017). С их помощью не получится восстановить утраченные функции, хотя в некоторых проспонсированных фармпроизводителями исследованиях можно встретить подобные утверждения (Laver et al., 2016). До начала курса следует устранить все обратимые причины когнитивного ухудшения (см. главу 3), особенно это касается побочных эффектов антихолинергических препаратов, назначенных по другим показаниям: они могут снижать когнитивные способности.

Такрин℗ был первым ингибитором антихолинэстеразы, одобренным для лечения деменции в 1993 г., однако из-за гепатотоксичности его сняли с производства в США, Великобритании и Европе (Национальный инсти-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

тут здравоохранения, 2018; O'Brien et al., 2017). За ним последовал донепезил, показанный к применению при болезни Альцгеймера. Благодаря периоду полувыведения (70 ч) его достаточно принимать один раз в день, что удобно большинству семей, ухаживающих за больным дома. Среди побочных эффектов, как почти у всех ингибиторов антихолинэстеразы, чаще всего встречается тошнота.

В клинических испытаниях ривастигмин, с 1997 г. выпускаемый только в виде капсул и пластырей, без жидкой формы, показывает хорошие результаты, успешно задерживая снижение когнитивных функций при болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Успехи омрачала сильная тошнота, возникающая при двукратном ежедневном дозировании, однако в 2007 г. появилась лучше переносимая трансдермальная форма препарата. Помимо болезни Альцгеймера, в его показания к применению добавили деменции Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Галантамин дебютировал в Швеции в 2000 г., а вскоре распространился по остальной Европе и появился в США, Канаде и Японии. С его периодом полувыведения требуется пероральный прием дважды в день, а по эффективности и побочным эффектам он схож с ривастигмином и донепезилом, хотя многие лучше переносят именно его (Colovic et al., 2013; Fisher et al., 2017). Изначально галантамин, показанный при деменции, вышел на рынок под торговым названием Реминил♠, которое в 2005 г. поменяли на разадин℗, чтобы избежать путаницы с глимепиридом (Амарилом♠), предназначенным для лечения сахарного диабета. В тот же год была одобрена форма с длительным высвобождением.

Мемантин, антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов, был разработан в Германии и там же получил разрешение на применение при деменции в 1989 г. На японский рынок он вышел в 2000 г., британский и европейский — в 2002 г., а на американский — в 2003 г. Поскольку в исходных исследованиях мемантин добавляли к уже начатому курсу донепезила, первые режимы дозирования отвечали именно этому условию. С того времени в некоторых испытаниях мемантина в качестве монотерапии зафиксировали очень небольшой эффект в некрупной выборке, однако все эти исследования, кроме одного, были оплачены фармпроизводителями (Matsunaga et al., 2015). Тем не менее было рекомендовано использовать мемантин как монотерапию или в сочетании с ингибиторами антихолинэстеразы, особенно при болезни Альцгеймера умеренной или тяжелой степени (Kishi et al., 2017; O'Brien et al., 2017). В 2014 г. появилась форма с длительным высвобождением, а аналогичная лекарственная форма препарата мемантин/донепезил вышла на рынок в 2015 г.

Часто возникает вопрос, нужно ли медикаментозно лечить продромальные, легкие когнитивные нарушения. Сначала идея задержки

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

прогрессирования деменции при помощи ингибиторов антихолинэстеразы выглядела многообещающе, однако целесообразность этого все еще не подтвердили, хотя в легких случаях деменции такая терапия, скорее всего, покажет приемлемые результаты (Knopman and Petersen, 2014; Sanford, 2017). Важно, чтобы врачи, пациенты и их семьи понимали: даже если в многочисленной группе больных, принимавших ингибиторы антихолинэстеразы, деменция прогрессировала медленнее, чем среди столь же большой группы людей, не получавших такого лечения, мы не можем знать наверняка, поможет ли препарат конкретному пациенту. Поэтому, если только проблема не связана с толерантностью или комплаентностью (например, когда нужно принимать нескольких суточных доз), менять препарат спустя несколько лет в надежде получить лучший эффект фактически противопоказано. Отказавшись от одного ингибитора антихолинэстеразы и начав курс другого, можно вызвать временное усугубление клинических проявлений, которые никогда не вернутся к прежнему уровню. Если это вынужденная мера, связанная с переносимостью, смену препаратов необходимо осуществлять быстро, чтобы избежать периода субтерапевтического сывороточного уровня (Maelicke, 2001; Massoud et al., 2011). Однако всегда следует иметь в виду возможное его снижение.

Продолжительность приема ингибиторов антихолинэстеразы остается предметом обсуждения. Лучшие результаты наблюдаются на легкой и умеренной стадии деменции, а в тяжелых случаях можно поднять дозы или добавить мемантин, если он уже не используется. Некоторые врачи считают, что в терминальной стадии болезни Альцгеймера оттягивать исход жестоко и неэффективно, и предлагают прекратить лечение (Deardorff et al., 2015).

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА

Когда к рациональному психофармакологу приходят с жалобами на нарушение сна, он в первую очередь старается улучшить общее состояние, ожидая, что проблемы с бессонницей уйдут при облегчении проявлений главного синдрома. Безусловно, первичные расстройства сна существуют, однако подавляющее большинство нарушений сна, с которыми обращаются к специалистам в области психического здоровья, относят к вторичным по отношению к основному синдрому. Как мы уже упоминали, у некоторых препаратов для лечения таких синдромов седация выступает побочным эффектом. Поэтому некоторые клиницисты стали закладывать седативное действие в режим лечения, как, например, в случае тразодона (об этом говорится в параграфе «Препараты для лечения большой депрессии»). В целом в непродолжительной помощи со сном для пациентов

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

с серьезной бессонницей нет ничего плохого, однако вы должны быть уверены, что дополнительный препарат, назначенный исключительно ради седативных свойств, не поставит под угрозу успех лечения основного расстройства или не привнесет изнурительные, бессмысленные побочные эффекты.

Препараты, в первую очередь предназначенные для лечения бессонницы, называют *гипнотиками*, *седативно-гипнотическими* или *снотворными средствами*. Их путь перекликается с тем, что прошли противотревожные препараты. До 1869-го, года появления хлоралгидрата, исправить проблемы со сном безуспешно пытались при помощи алкоголя и опиатов (Gauillard et al., 2002). Хлоралгидрат, первое средство, которое прежде всего воспринималось как гипнотик, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, раздражение которого минимально, если принимать препарат вместе с пищей. Экскреция происходит главным образом через почки. Обычно рекомендуется принимать 0,5–2 г перед сном — тогда седация наступает в течение 20–60 мин. Период полувыведения самого препарата очень короткий, тогда как у его активных метаболитов может достигать 8–12 и 67 ч. Смертельная доза равна 5–10 г. Хлоралгидрат использовали вплоть до середины XX в., а XXI в. от него почти полностью отказались из-за опасности передозировки, развития зависимости, канцерогенности и генотоксичности (Gauillard et al., 2002).

В конце XIX в. для седации, а также борьбы с судорогами и тревогой применяли бромид калия (Balme, 1976). Что необычно, эффект не наступает при крупной однократной дозе — действие препарата основано на накоплении путем замещения хлорида. Седация приходит с началом интоксикации, причем до угрожающего уровня токсичности остается совсем немного, поэтому в конце 1960-х препарат исчез из арсенала средств для лечения бессонницы (Ban, 1969, 2006, 2013).

Седативно-гипнотические свойства барбитала, относящегося к барбитуратам и вышедшего на рынок под названием веронал®, обнаружили где-то на рубеже XIX–XX вв. (Norn et al., 2015). Тем не менее наибольшую известность среди барбитуратов приобрел фенобарбитал, который в 1912 г. дебютировал в качестве седативного средства, а в итоге чаще всего назначался как противосудорожный препарат (López-Muñoz et al., 2005). Как и бензодиазепины, барбитураты отличаются разнообразными периодами полувыведения и скоростями действия, а многие из них использовались для кратковременной срочной анестезии, включая ту, что проводят перед ЭСТ. Некоторые из них даже становились орудиями смертной казни, что иллюстрирует риск летального исхода из-за передозировки или сочетания этих препаратов с веществами, способными привести к перекрестной толерантности (см. обсуждение бензодиазепинов в параграфе «Препараты

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

для лечения тревожных расстройств»). Из-за возможности преднамеренной или случайной передозировки барбитураты перестали назначать в качестве снотворных средств для ежедневного использования.

Мы уже упоминали (см. «Препараты для лечения тревожных расстройств»), что многие бензодиазепины приобрели большую известность в качестве снотворных, а не противотревожных средств. И хотя многие врачи назначают диазепам, клоназепам, лоразепам и алпразолам для сна, чаще их используют для других целей. Флуразепам, темазепам, триазолам и эстазолам были специально отобраны для лечения бессонницы за свои периоды полувыведения, а также тот факт, что ни одному из них не удалось стать препаратом выбора в терапии других расстройств. Флуразепам, впервые завоевавший популярность в 1970-е, обладает настолько длительным эффективным периодом полувыведения (то есть сумма периодов полувыведения исходного вещества и всех его активных метаболитов), что в течение дня может ослаблять когнитивные и социальные функции (Adam and Oswald, 1984). Поэтому на смену ему пришли более подходящие варианты. Период полувыведения тамазепама, активного метаболита диазепама, выпущенного в 1980-х, выглядит более приемлемо — до появления более современных средств, взаимодействующих с γ-аминомасляной кислотой, его довольно часто выписывали в дозировках 15 и 30 мг. В 1980-х и 1990-х годах благодаря своему быстрому достижению пикового сывороточного уровня, а следовательно, и седативного эффекта популярностью пользовался триазолам. Однако, как мы уже обсудили, его терапевтическая доза чрезвычайно близка к летальной.

Некоторые врачи выписывают сразу два бензодиазепина: один — для дневного применения, например для снятия тревоги, и другой — для вечернего приема, чтобы наладить сон. Действие и результат обоих одинаковы, однако эту практику, в которой, возможно, все же есть смысл, необходимо изучить: может быть, безопаснее будет использовать только один бензодиазепиновый препарат за 1 раз с дозировкой, рассчитанной на достижение обеих целей. Если такая полипрагмазия обусловлена только периодами полувыведения, ее часто можно избежать, взяв один препарат и скорректировав его режим дозирования: нужно изменить время приема и сделать дозы неравномерными (то есть меньшую дозу назначить в дневное время, а большую — в вечернее). Также не забывайте, что бензодиазепины могут снижать настроение и обладают перекрестной толерантностью с барбитуратами, алкоголем и друг с другом. Их могут использовать как рекреационные наркотики, а неправильно выстроенное снижение дозы после длительного применения способно привести к тяжелому и потенциально опасному синдрому отмены. Собираясь назначить бензодиазепины исключительно в седативных целях, еще на этапе планирования

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

лечения следует тщательно взвесить все за и против и подробно обсудить это с пациентом.

С учетом рисков перечисленных снотворных средств неудивительно, что многие врачи радостно встретили новые, в чем-то более безопасные, препараты конца XX в. Золпидем, появившийся в Великобритании в 1988 г., а в США добравшийся к 1992-му, как и бензодиазепины, связывается с рецепторами γ-аминомасляной кислоты[A], — только с другими субъединицами. Достижение пиковой концентрации в сыворотке крови занимает меньше 2 ч, а конечный период полувыведения (время, за которое сывороточный уровень после достижения равновесной точки уменьшится вдвое) составляет 1,5–3,2 ч. Экскреция препарата в грудное молоко крайне низка (Pons et al., 1989). Золпидем не позволяет значительно снизить тревожность, неактивен в достижении мышечной релаксации и не обладает противосудорожными свойствами (Salvà and Costa, 1995).

Сначала считали, что золпидем не вызывает синдрома отмены или рикошета и одинаково метаболизируется у обоих полов. В качестве стартовой дозы всем, кроме пожилых пациентов, рекомендовалось ежедневно принимать 10 мг на ночь. Однако позже выяснилось, что у женщин препарат метаболизируется медленнее, из-за чего утренняя концентрация средства становится выше, поэтому на следующее утро после приема у пациенток снижается работоспособность, а водить машину для них становится небезопасно. Эта проблема, судя по всему, усугубляется у лекарств с модицифированным высвобождением. Сейчас женщинам рекомендуется начинать прием с более низких доз, 5 мг перед сном, после чего можно осторожно приступить к индивидуальному титрованию (Farkas et al., 2013; FDA США, 2013).

В средствах массовой информации появлялись сообщения о случаях сомнамбулизма после приема золпидема: ходьба, иногда вождение машины или поглощение пищи в состоянии, отличном от бодрствования или полного сознания. По-видимому, этот эффект нельзя назвать ни отличительным, ни распространенным свойством золпидема (Singh et al., 2015). Такие идиосинкразические реакции на снотворные вещества могут возникать в ответ на любой препарат и потребовать повторного неврологического обследования или пересмотра схемы.

Клиницисты наблюдали людей, принимающих высокие дозы золпидема (160 мг в день или выше) отдельно или в сочетании с другими препаратами, чтобы добиться наркотического эффекта. Такие люди в анамнезе часто имеют зависимости от других веществ. Настолько высокие дозы могут привести к нарушению интеллектуальных способностей, судорогам, психозу и симптомам отмены, что часто требует детоксикации препаратами с перекрестной толерантностью, например бензодиазепинами

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

длительного действия (Chiaro et al., 2018; Eslami-Shahrbabaki et al., 2014). Все еще неясно, как формируется зависимость: связано ли это с желанием расслабиться путем интоксикации, пытаясь заснуть при трудно поддающейся лечению бессоннице, или это отдельная характеристика золпидема, — но исследования продолжаются (Licata et al., 2011; Roehrs and Roth, 2016; Schwienteck et al., 2017). Как и в случае со снотворными, для курса этого препарата необходимы тщательный отбор пациентов и постоянный мониторинг.

За золпидемом последовали несколько средств с аналогичной фармакодинамикой, но другой фармакокинетикой: залеплон, снотворное очень короткого действия, и эсзопиклон℗ длительного действия. Залеплон, появившийся в США в 1999 г., чрезвычайно быстро достигает максимальной сывороточной концентрации — за 0,9–1,5 ч, а период полувыведения препарата составляет всего час, активных метаболитов у него нет. Поэтому он скорее помогает заснуть, чем поддерживать сон (Beer et al., 1994; Heydorn, 2000). Благодаря короткому периоду полувыведения остаточные неудобства на следующий день встречаются нечасто (Dinges et al., 2018; Dooley and Plosker, 2000). Залеплон может стать препаратом выбора для пациентов, испытывающих чрезмерные сложности на следующий день после приема золпидема и эсзопиклона℗. Больных нужно заранее предупредить, что после приема залеплона засыпание наступает очень быстро, поэтому, приняв препарат, они должны быть готовы лечь в постель и отправиться ко сну. Поскольку средство действует лишь в течение двух часов, можно расширить режим дозирования еще до одного приема ночью, если до предполагаемого подъема остается больше двух часов, как в случае поздней бессонницы (раннем утреннем пробуждении). Препарат рекомендуется принимать в той же дозировке, что и золпидем, от 5 до 10 мг на ночь, хотя он несет меньший риск падений и связанных с ним травм (Tom et al., 2016).

Эсзопиклон℗, одобренный FDA в 2004 г., тоже быстро достигает пикового всасывания (t_{max}), однако обладает более длительным периодом полувыведения, равным 6 ч, что также дольше, чем у золпидема. Следовательно, он может быть полезен как для засыпания, так и для поддержания сна, если только более продолжительный период полувыведения не оборачивается неприятными проявлениями на следующий день. Рекомендованная дозировка составляет 2–3 мг, которые снова нужно принимать непосредственно перед отходом ко сну (пожилым пациентам будет достаточно 1–2 мг) (Brielmaier, 2006).

Рамелтеон℗, в отличие от предыдущих трех препаратов, не связывается с рецепторами γ-аминомасляной кислоты и классифицируется отдельно как агонист мелатонина, прикрепляясь к MT_1 и MT_2 в супрахиазмати-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ческих ядрах. В 2005 г. FDA одобрила выход лекарства на рынок. Считается, что он не вызывает зависимости и эффективно сокращает время засыпания и поддерживает сон. Есть у рамелтеона℘ и необычная черта — он не вызывает седацию. Для достижения благоприятного действия на сон может потребоваться больше недели, даже при приеме на ночь. Так что пациенты должны понимать, что с этим препаратом не получится молниеносно устранить любые проявления бессонницы (Neubauer, 2008). Как правило, рекомендуется принимать 8 мг перед сном.

Еще одно новое соединение, суворексант, устраняет бессонницу при помощи иного механизма — он блокирует действие орексинов А и В, нейропептидов гипоталамуса, отвечающих за бодрствование. Другими словами, он не запускает седацию, а блокирует сигналы, которые поддерживают пациентов в бодрствующем состоянии. Истории, в которых понимание потенциального механизма действия сформировалось еще до разработки лекарства и РКИ с подтверждением его эффективности, звучат захватывающе — тем не менее с суворексантом произошла именно такая (Herring et al., 2016). Как я подчеркивал при разборе всех остальных психофармакологических случаев, ученые экстраполировали клинические результаты на механизм действия. К счастью, в пользу эффективности суворексанта говорят как механизм действия, так и клинические данные.

Пиковая (максимальная) концентрация суворексанта, разрешенного к продаже в США в 2014 г., наступает спустя 120–180 мин, а из-за приема пищи примерно в одно время с дозой может установиться на 90 мин позже. Всасывание выше у женщин и пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м^2), поэтому этой категории пациентов может потребоваться сократить дозу, особенно если больной входит сразу в две упомянутые группы. Благодаря конечному периоду полувыведения, равному 9–13,5 ч, и отсутствию активных метаболитов жалоб на следующий день обычно не отмечается. Если пациент не страдает нарушением работы почек или печени, назначают 10–20 мг перед сном; более высокие дозы могут вызывать легкие обратимые нежелательные явления неврологического плана, такие как галлюцинации, сонный паралич, сомнамбулизм и каталепсия. Суворексант противопоказан при нарколепсии с коморбидностью. У препарата не зафиксировали развитие синдрома отмены или зависимости (Norman and Anderson, 2016; Rhyne and Anderson, 2015; Sutton, 2015), однако, чтобы определить его аддиктогенный потенциал, нужно продолжать использование, наблюдения и исследования. Возможно, в будущем появятся другие средства с механизмом с участием орексинов в его основе.

Сегодня для улучшения сна широко применяется еще один препарат — селинор℘, модификация старого седативного ТЦА доксепина. Это хорошо иллюстрирует, как фармкомпании, вместо того чтобы сделать шаг

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

вперед, пытаются найти новую нишу для лекарства десятилетней давности, которое первоначально использовалось для совершенно других целей. В случае с селинором® производитель сыграл на седативных побочных эффектах ТЦА (см. «Препараты для лечения большой депрессии»). Это лучший пример того, почему необходимо знать не только торговое название препарата, но и химическую номенклатуру, а также понимать, что она означает, иначе не получится разобраться в ценности препарата, истории его появления и безопасности использования. Врач ни в коем случае не назначит селинор® вместе с доксепином при биполярном расстройстве или определенных кардиологических заболеваниях, например блокаде сердца.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ИМПУЛЬСНОГО КОНТРОЛЯ

Здесь я не буду останавливаться на поведении детей и подростков, а сосредоточусь на компульсивных паттернах поведения, таких как ОКР и проблемы с зависимостью от психоактивных веществ. До 1980-х годов ОКР лечили только психотерапией, поскольку действенность никакого другого лечения подтвердить не удавалось. Затем статус единственного эффективного при ОКР средства закрепили за ТЦА кломипрамином, который помогал даже при отсутствии большой депрессии (Kellner, 2010; Thorén et al., 1980). С ОКР ответа приходилось ждать дольше, чем во время лечения большого депрессивного расстройства, а дозы были выше. В 1989 г. кломипрамину разрешили выйти на американский рынок в качестве средства от ОКР, а не большой депрессии, хотя в Европе его уже почти два десятилетия назначали против депрессии. В итоге американские врачи стали применять его примерно в то же время, как эффективность в борьбе против ОКР зафиксировали у СИОЗС. Тогда как в ранних сравнительных исследованиях кломипрамина и СИОЗС первый обычно признают более эффективным при ОКР, более поздние испытания говорят об идентичных результатах обоих средств (Bandelow et al., 2008; Pigott and Seay, 1999). По сравнению с СИОЗС у ТЦА (как указано в параграфе «Препараты для лечения большой депрессии») больше антихолинергических, антигистаминных и сердечно-сосудистых побочных эффектов, поэтому кломипрамин не стоит рассматривать как препарат первого выбора.

В РКИ эффективность против ОКР продемонстрировали пять — ни больше ни меньше — препаратов: флуоксетин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин и пароксетин (Bandelow et al., 2008). Взрослые дозировки, необходимые для максимального эффекта, доходили до 300 мг/день

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

у флувоксамина и сертралина, 80 мг/день — у флуоксетина и пароксетина и 40 мг/день — у эсциталопрама. Учитывая высокие дозировки, клиницисты должны помнить о возможности развития серотонинового синдрома и внимательно отмечать любые его признаки (см. главу 11). Кроме того, для достижения полного эффекта может потребоваться вплоть до 16 нед, поэтому лучший результат при минимальных дозах можно получить только при помощи медленного титрования. Бывает, что один препарат подходит пациенту больше, чем другой, поэтому смена лекарств для сравнения исходов вполне оправданна. Однако в этом случае все равно необходимо медленное титрование, как и внимание к вопросу синдрома отмены, если только не назначено перекрестное снижение дозы. Полное тестирование всех пяти вариантов может занять несколько лет. Если пациента устраивает действие первого или второго опробованного лекарства, в проверке следующих нет необходимости.

Несмотря на то что стандартное лечение алкогольной зависимости включает детоксикацию, за которой следует групповая программа 12 шагов, ученые старались найти медикаментозные способы, помогающие свести к минимуму употребление алкоголя. В основе эффекта первого препарата, дисульфирама, лежало формирование отвращения к алкоголю. Алкогольдегидрогеназа окисляет этанол до ацетальдегида, который затем под действием альдегиддегидрогеназы окисляется до уксусной кислоты. Дисульфирам, впервые появившийся в Дании и получивший одобрение FDA в 1951 г., принимают добровольно, чтобы сократить употребление алкоголя путем ингибирования альдегиддегидрогеназы. Это приводит к повышению уровня ацетальдегида, из-за чего появляется множество неприятных физических симптомов: гиперемия, пульсация в области головы и шеи, головная боль, затруднение дыхания, тошнота, обильная рвота, потливость, жажда, боль в грудной клетке, пальпитация, одышка, гипервентиляция, тахикардия, гипотензия, обморок, выраженное беспокойство, слабость, головокружение, размытость зрения и спутанность сознания. Среди тяжелых реакций могут наблюдаться угнетение дыхания, сердечно-сосудистый коллапс, аритмии, инфаркт миокарда, острая застойная сердечная недостаточность, потеря сознания, судороги и смерть. Дисульфирам противопоказан пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или выявленной гиперчувствительностью, включая реакцию на резину. Эффект часто длится 30–60 мин, однако может сохраняться в течение нескольких часов в зависимости от того, как долго алкоголь находится в крови (Daily Med, 2017). Дисульфирам не снижает тягу к этанолу и используется только — при полном осознании пациентом всех рисков и последствий — в качестве дополнительного стимула воздержаться от импульсивного употребления. Его ни в коем случае нельзя при-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нимать, если человек уже выпил. Реакцию также может спровоцировать алкоголь в пище, скажем, в соусах или десертах (вишневое фламбе, банановый фостер), лекарственных препаратах (сиропы от кашля) или контакт со спиртосодержащими веществами через кожу, например средством для промывания ран или лосьоном после бритья, духами и одеколоном. Реакции могут возникать даже спустя две недели после прекращения приема дисульфирама.

В 1994 г. FDA одобрила к продаже антагонист опиоидных рецепторов налтрексон, предназначенный для снижения употребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью. Согласно метаанализу при пероральном приеме он обладает небольшой эффективностью при терапии тяжелого алкоголизма (17%) и сокращении числа дней употребления алкоголя (4%) (Rösner et al., 2010b). Статистически значимой эффективности лекарственной формы антагониста опиоидных рецепторов для внутримышечного применения — налмефена (разрешен в Европе) — выявить не удалось (Rösner et al., 2010b). Ученые изучили его возможную гепатотоксичность в уже уязвимой группе населения, и в большинстве исследований сообщалось о незначительных дополнительных опасениях, за исключением случаев прогрессирующей печеночной недостаточности (Antonelli et al., 2018; Leggio и Lee, 2017; Marrazzi et al., 1997). Тем не менее из-за ограниченных преимуществ и стоимости налтрексон не очень подходит многим пациентам, борющимся с алкоголизмом.

Единственным альтернативным средством, одобренным для снижения алкогольной зависимости, стал акампросат℗, продемонстрировавший незначительные улучшения при достаточно высоком профиле безопасности (Plosker, 2015; Rösner et al., 2010a). На европейский рынок он вышел в 1989 г., а на американский — в 2004-м. Он на 15% снижал число рецидивов после детоксикации, а также на 9% сокращал любое употребление алкоголя в течение 3–12 мес его применения. Чем меньше времени прошло с момента детоксикации, тем выше может оказаться его эффективность (Kalk and Lingford-Hughes, 2014). Среди побочных эффектов чаще всего встречается диарея, а при необходимости трехкратного ежедневного приема могут возникнуть проблемы с комплаентностью. Акампросат℗ в основном выводится через почки, поэтому противопоказан пациентам с почечной недостаточностью (Saivin et al., 1998).

Также для лечения алкогольной зависимости предлагали использовать топирамат (Baltieri et al., 2008; Guglielmo et al., 2015), несмотря на большое количество возможных побочных эффектов (см. «Препараты для стабилизации настроения»). Один недавний метаанализ не подтвердил эффективность топирамата, а также налмефена и акампросата℗ или налтрексона (Palpacuer et al., 2018); в другом его признали умеренно полезным, особен-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

но по сравнению с последними двумя средствами (Blodgett et al., 2014). Все эти четыре препарата нуждаются в дальнейшем изучении.

ИТОГИ

Препараты классифицируются исходя из химического строения, клинической пользы, сродства к рецепторам и предполагаемого или подтвержденного механизма действия. Следовательно, многие лекарственные средства имеют несколько маркировок. Понимание общей картины вариантов лечения строится с учетом исторического контекста; в конечном счете выбор основывается исключительно на совокупных результатах РКИ и достоверных метаанализов. Чрезвычайно важно ориентироваться в актуальных воспроизводимых рецензируемых данных. Кроме того, в рациональной психофармакологии не обойтись без уверенных знаний фармакокинетики и фармакодинамики, благодаря чему врачи могут прогнозировать скорость ответа, минимизировать риск отравлений и отличать синдром рикошета от синдрома отмены и рецидива симптомов.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- При подборе лекарств важно знать историю их применения.
- Лечите диагностированный синдром, а не каждый симптом по отдельности.
- Выбирайте препараты, чьи эффективные периоды полувыведения соотносятся с клиническими целями.
- Чтобы избежать синдрома отмены и абстиненции, планируйте смену средства или прекращение его приема с учетом эффективного периода полувыведения.
- Симптом депрессивного настроения не всегда указывает на большую депрессию.
- Всегда уточняйте название дженериков, прежде чем продолжить курс, назначенный другим специалистом.
- Предостережения о единственном риске не означают, что он свойственен только упомянутому препарату или у последнего нет рисков, кроме него.
- Оценивая результаты лечения, держите в голове, на какие симптомы оно было направлено.
- Различные торговые марки одного дженерика не обязательно созданы по одной технологии.
- Не меняйте ингибиторы антихолинэстеразы только из-за стремления добиться большей эффективности.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Что из перечисленного обладает клиническими преимуществами перед стандартными альтернативами:
   а) подъязычные препараты;
   б) пероральные таблетки для рассасывания;
   в) жевательные таблетки;
   г) ничего из перечисленного.
2. Порог судорожной готовности снижается под действием (отметьте все подходящие варианты):
   а) бупропиона;
   б) клозапина;
   в) антипсихотиков;
   г) антидепрессантов.
3. Дискразия крови, например нейтропения и агранулоцитоз, очень часто вызываются (отметьте все подходящие варианты):
   а) антиконвульсантами;
   б) антидепрессантами;
   в) антипсихотиками;
   г) снотворными.
4. Угрожающие с медицинской точки зрения высыпания возникают в основном после приема:
   а) ламотриджина;
   б) карбамазепина;
   в) оксакарбазепина;
   г) любого из перечисленных препаратов.
5. Обратимые ингибиторы антихолинэстеразы:
   а) излечивают нарушения памяти;
   б) точно эффективны при легком когнитивном нарушении;
   в) нельзя менять, если не возникает проблем с комплаентностью или толерантностью;
   г) неэффективны при легкой деменции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. 18-летняя первокурсница колледжа жалуется на проблемы с успеваемостью в местном университете. Она хорошо училась в старшей школе своего маленького городка, но в колледже ей сложно получать отличные оценки, на которые она рассчитывала. Она попросила у друга аддералл®, думая, что он поможет ей улучшить внимание-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

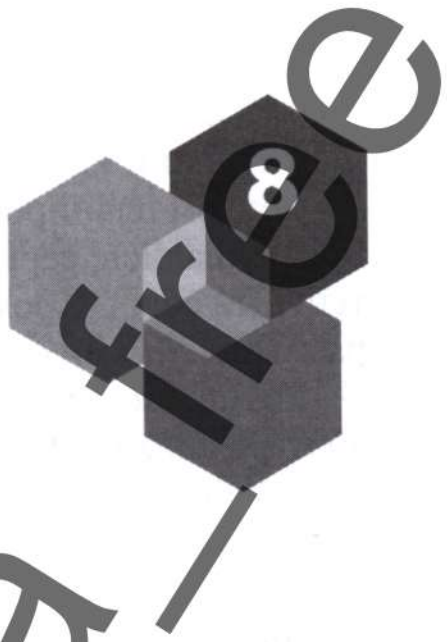
ность. Студентка сама диагностировала у себя СДВГ и хочет, чтобы вы назначили лечение. Как вы поступите?

2. Мужчина с большой депрессией без сопутствующих патологий не реагировал на лечение СИОЗС, пока к курсу не добавили бупропион в дозировке 300 мг. Расскажите о своих дальнейших действиях, включая продолжительность лечения, количество используемых препаратов и меры по преодолению синдрома отмены, побочных эффектов и рецидива.

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



ДОБАВКИ (*КАК ОНИ ПОМОГАЮТ И НЕ ПОМОГАЮТ*)

Во многом путь фармакологии — это история траволечения. Лекарства от самых разных болезней на заре своего появления и дальнейшей разработки использовались в народной медицине, а позже из них выделили активные химические вещества, прошедшие проверку на безопасность, переносимость и эффективность. Тем не менее по ходу дела многие популярные способы лечения признавались неэффективными. Рациональная психофармакология с радостью возьмет на вооружение новые средства природного происхождения, но только если они пройдут испытание наукой. Пропустить эти ключевые шаги — значит обмануться, а что еще хуже, обмануть своих пациентов в достижении ими желаемых ощущений безопасности и эффективности. Главное — «не навреди».

Несмотря на значительный прогресс клинической психофармакологии за последнюю почти сотню лет, многие пациенты все еще остаются верны безрецептурным препаратам. Даже те, кто не против рецептурных лекарственных препаратов, под влиянием друзей, родственников, среднего и младшего медицинского персонала, средств массовой информации и рекламы тоже время от времени начинают искать сомнительную альтернативу. Когда возникает необходимость какого-то вмешательства, помимо психотерапии (или вместо нее), некоторые могут одобренным FDA или получившим поддержку в РКИ препаратам предпочесть диетические добавки или нутрицевтики. В интересах терапевтического альянса врач захочет выслушать и понять подобные предложения или даже требования, однако останется верен рациональному подходу, с помощью которого может оценить возможные эффективность, дополнительную

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

пользу или даже вред такого лечения. Глубокое знание так называемой фитотерапии или нетрадиционной медицины не только необходимо при грамотном планировании лечения, но также убедит пациентов, что к ним прислушались, серьезно отнеслись к их опасениям и дают самый компетентный совет. Кроме того, так больше шансов, что они поделятся своими размышлениями о применении нетрадиционных методов лечения.

Возможно, будет полезно обсудить, что на самом деле означает слово «натуральный». Многие препараты, используемые в психиатрии, включают вещества либо непосредственно природного происхождения, либо получаемые из природных соединений с лучшей эффективностью, безопасностью или переносимостью. Кроме того, многие встречающиеся в природе элементы или вещества вредны для человека — например, мышьяк. Желая охарактеризовать что-то как «безопасное, здоровое и эффективное», используйте слово «*проверенный*», а не «*натуральный*», так как вам часто будут встречаться пациенты, которые считают альтернативные методы «проверенными» кем-то. Сосредоточьтесь на РКИ, которые убедительно доказывают безопасность, переносимость и эффективность лечения.

По цене нутрицевтики могут соответствовать рецептурным препаратам или стоить даже дороже. Бывает, что в местных магазинах и национальных универмагах здорового питания, а иногда и в некоторых аптеках пациенты каждый месяц оставляют сотни долларов за непроверенные добавки, хотя за известные, надежные дженерики психотропных лекарственных средств могли отдать всего часть тех денег. Кроме того, за маркетинговыми заявлениями фармацевтических производителей, а также за качеством отпускаемых препаратов следят правительственные органы, например FDA и Европейский союз. Нутрицевтики минуют подобные проверки безопасности или эффективности, если только обещания не завышены самым вопиющим образом; иногда можно даже приобрести продукт, который на самом деле не содержит заявленного ингредиента.

«Нетрадиционные» методы лечения не стали общепринятыми, именно поэтому их так и называют: обычно это означает, что их эффективность или безопасность не проверяли в убедительных РКИ или клинических обзорах. Стоит отметить: пройдя тесты на безопасность, переносимость и эффективность и получив признание среди врачей и пациентов, лечение теряет статус альтернативного. Ограничивая свой выбор нетрадиционными методами терапии, пациент отказывается от преимуществ самых безопасных, переносимых средств с наиболее вероятной эффективностью.

Вопрос применения пищевых добавок в терапии или купировании психиатрических заболеваний напоминает ортомолекулярное движение XX в., представители которого надеялись вылечить шизофрению и другие

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

расстройства путем коррекции *локализованных церебральных дефицитов питательных веществ* (Pauling, 1968). Американская психиатрическая ассоциация забраковала это течение из-за недостатка данных (Lipton et al., 1973), кроме того, появились опасения, что пациенты и их семьи откажутся от лекарственной терапии надежными средствами в пользу непроверенных обещаний. Впоследствии у некоторых пациентов с устойчивыми к лечению заболеваниями находили определенные локализованные дефициты (Pan et al., 2017); имея возможность находить и корректировать такие дефициты, мы могли бы оказывать нашим пациентам неоценимую помощь. Однако нельзя чрезмерно упрощать и обобщать; надежную науку и доказательную медицину ничем не заменить.

В этой главе мы рассмотрим самые популярные добавки, о которых вы чаще всего можете услышать от своих пациентов. Помните, что качество добавок не регулируется и поддельные продукты — это серьезная проблема; некоторые из них содержат настолько мало вещества (или его вообще нет) или, что еще хуже, включают незаявленные ингредиенты, которые могут оказаться аллергенами или нести другие риски для здоровья. Пытались даже сертифицировать производственные процессы, но и это подделывается. Остается следовать принципу *caveat emptor*: ответственность за покупателем.

ЗВЕРОБОЙ ПРОДЫРЯВЛЕННЫЙ (*HYPERICUM PERFORATUM*)

В середине 1980-х годов волею необъективных исследований *Hypericum perforatum*, известный как зверобой продырявленный, стал популярной альтернативой традиционным антидепрессантам (Shelton, 2009). В США он продавался без рецепта, что только расширило его применение; пациенты и простые обыватели покупали его без оглядки на мнение специалистов. Грамотные РКИ и метаанализы убедительно продемонстрировали, что зверобой продырявленный не показал эффективности в лечении большой депрессии (Asher et al., 2017; Grobler et al., 2014). Нежелательные явления при одиночном употреблении обычно не представляют серьезной опасности: среди них симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, спутанность сознания, головокружение, седация или усталость (Ernst et al., 1998). Тем не менее зверобой продырявленный вовсе не безобиден и несет риск межлекарственных взаимодействий, о которых каждый врач должен знать и рассказывать своим пациентам. Зверобой продырявленный — это СИОЗС, и, хотя его действия недостаточно для клинического ответа, в сочетании с другими СИОЗС, ИОЗСН, триптанами или любыми

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

другими препаратами со схожим действием на серотонин он может спровоцировать серотониновый синдром (см. главу 11 «Серотониновый синдром»). Индуцируя CYP3A4, он снижает сывороточные уровни оральных контрацептивов, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, циклоспорина и противосудорожных препаратов (например, карбамазепина, фенобарбитала и фенитоина), а индукция CYP1A2 также способствует уменьшению уровней оральных контрацептивов наряду с теофиллином. Посредством индукции CYP2C9 и транспортного белка P-гликопротеина зверобой продырявленный снижает уровни варфарина и дигоксина соответственно (Henderson et al., 2002). Аналогичным образом отказ от приема зверобоя продырявленного может спровоцировать повышение уровней этих препаратов (Baede-van Dijk et al., 2000). Следует предупредить пациентов, что даже периодический самовольный прием зверобоя продырявленного дополнительно к традиционному лечению может быть опасным.

S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТИОНИН

Еще одним популярным безрецептурным средством для самолечения большого депрессивного расстройства стал S-аденозил-L-метионин. Из-за редкой наследственной мутации снижаются уровни фолата и витамина B_{12}, кофакторов в синтезе S-аденозил-L-метионина. Это приводит к его дефициту в ЦНС, из-за чего нарушаются процессы миелинизации и биосинтеза моноаминовых нейромедиаторов, а это приводит к развитию деменции и депрессии. S-аденозил-L-метионин хорошо переносится при приеме внутрь, однако среди побочных эффектов чаще всего встречаются тошнота, рвота, дискомфорт в животе и диарея. Некоторые сообщают о тревожности, ажитации и бессоннице; у пациентов с биполярным расстройством возможны переходы в гипоманию или манию. Убедительные данные о межлекарственных взаимодействиях, приводящих к явлениям вроде серотонинового синдрома, отсутствуют, однако исследования продолжаются (Sharma et al., 2017).

Как и в случае со зверобоем, широкое признание и популярность у общественности S-аденозил-L-метионин заработал раньше, чем в научном сообществе. Современные данные свидетельствуют не столько об отсутствии эффективности, сколько о недостаточно убедительных доказательствах пользы добавки (Asher et al., 2017; De Berardis et al., 2016). В одном метаанализе более благосклонно, чем в остальных, отзывались о S-аденозил-L-метионине, однако в нем рассматривали всего четыре исследования (три из которых были открытыми), где добавка выступала в качестве дополнительного лечения с дозами от 800 до 1600 мг, а результаты оценивались

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

в сочетании с другими нутрицевтиками одноуглеродного обмена: фолиевой кислотой и витаминами B_6 B_{12} (Ducker и Rabinowitz, 2017; Sarris et al., 2016). Одно двойное слепое исследование из этого метаанализа действительно показало многообещающие результаты S-аденозил-L-метионина при добавлении к СИОЗС при лечении депрессии, однако данные нуждаются в репликации (Papakostas et al., 2010).

L-ТРИПТОФАН

В 1980-х годах врачи часто назначали L-триптофан в качестве снотворного, позволяющего избежать рисков зависимости, синдрома отмены или появления проблем с толерантностью (Schneider-Helmert and Spinweber, 1986). Однако к 1989 г. в США его применение связали с внезапным развитием синдрома эозинофилии-миалгии. В 1990 г. FDA наряду со многими другими странами ввела запрет на применение L-триптофана, который полностью реабилитировали к 2005 г. Позже оказалось, что эта вспышка синдрома эозинофилии-миалгии была вызвана примесью в добавке от одной крупной фабрики, появление которой было обусловлено изменением производственного процесса, а не свойствами самого L-триптофана (Mayeno and Gleich, 1994). Однако из-за общественных опасений и запрета применение L-триптофана существенно изменилось. Им было заинтересовались как средством против депрессии, как униполярной, так и биполярной, поскольку он относится к предшественникам серотонина, а его низкие уровни ассоциировались с большой депрессией (Boman, 1988; Ogawa et al., 2014; Thomson et al., 1982), однако надежных доказательств этого факта нет (Sarris et al., 2016; Shaw et al., 2002).

Помимо серотонина, L-триптофан также выступает предшественником другого популярного безрецептурного средства, используемого при нарушениях сна, — мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина), эндогенного гормона, вырабатываемого эпифизом. РКИ показали, что он помогает при начальной бессоннице (или синдроме позднего засыпания), хотя в поддержку более широкого применения, например при джетлаге (синдром смены часового пояса) или нарушениях сна при посменной работе, представлено меньше фактов (Auld et al., 2017; Costello et al., 2014; Ferracioli-Oda et al., 2013; Sletten et al., 2018). В РКИ дозировка средства короткого действия обычно варьирует от 0,3 до 5,0 мг перед сном, однако разброс в качестве препаратов мелатонина просто огромен, особенно в Соединенных Штатах, где в РКИ он не регулируется и не стандартизируется.

Несмотря на то что мелатонин со своим благоприятным седативным эффектом хорошо переносится в рамках короткого действия, о его безо-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

пасности в долгосрочной перспективе ничего не известно. Это эндогенный гормон, который несет множество тонко сбалансированных эффектов, и его секреция, в норме связанная с наступлением темноты при графике день/ночь, подавляется экзогенными препаратами. Пациенты и простые обыватели часто самостоятельно назначают себе дозу и режим приема, поэтому риски различного дозирования и длительного применения необходимо изучить тщательнее; его не рекомендуется принимать детям и подросткам, а также беременным или кормящим женщинам (Andersen et al., 2016; Claustrat and Leston, 2015; Kennaway, 2015).

L-МЕТИЛФОЛАТ

В XXI в. среди врачей завоевал популярность L-метилфолат, производители которого получили одобрение FDA и начали агрессивно рекламировать его как добавку (Деплин, Deplin) при устойчивой большой депрессии. Иногда у таких пациентов наблюдаются сниженные уровни фолата в сыворотке крови или спинномозговой жидкости, поэтому благодаря пероральному приему фолиевой кислоты либо L-метилфолата удавалось достичь некоторого успеха (Fava et al., 1997; Ghadirian et al., 1980; Wesson et al., 1994). Как правило, фолиевая кислота из добавок под действием метилентетрагидрофолат редуктазы в ЦНС преобразуется до L-метилфолата, который, в свою очередь, способствует выработке кофактора тетрагидробиоптерина — он активирует триптофангидроксилазу и тирозингидроксилазу, ферменты, ограничивающие скорость синтеза моноаминовых нейромедиаторов серотонина, норэпинефрина и дофамина (Papakostas et al., 2012). В теории полиморфизм фермента, обозначенный как 677C>T, блокирует такое превращение, из-за чего уровень моноаминовых нейромедиаторов снижается, что приводит к развитию депрессии, менее поддающейся лечению СИОЗС и ИОЗСН (Kelly et al., 2004). Цель перорального приема L-метилфолата, преодолевающего гематоэнцефалический барьер, — исправить такую врожденную ошибку метаболизма и проложить путь для реакции на терапию традиционными антидепрессантами. При добавлении 15 мг к СИОЗС у пациентов с устойчивой к лечению депрессией значительные улучшения наблюдали уже в течение 30 дней, а дозировки в 7,5 мг не позволяли достичь такого эффекта (Papakostas et al., 2012). Кроме того, эффект подобной стратегии остается устойчивым в течение 12 мес (Zajecka et al., 2016). Следовательно, L-метилфолат всегда нужно принимать как дополнение к лечению антидепрессантами, а не в качестве монотерапии (Roberts et al., 2018).

Применение L-метилфолата при шизофрении в целом не несет клинической пользы. Однако в субпопуляции с минимум одной копией поли-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

морфизма метилентетрагидрофолат-редуктазы действительно наблюдали облегчение негативных симптомов, и аналогичные данные получили для сочетания фолата с витамином B_{12} (Hill et al., 2011; Roffman et al., 2013).

И хотя технически можно провести тестирование на дефекты 677C>T или 1298A>C (также известные как полиморфизмы метилентетрагидрофолат-редуктазы), при планировании лечения нет необходимости учитывать эти результаты. В общей популяции хотя бы одно такое изменение встречается у 60–70% населения, а 10% окажутся гетерозиготами или сложными гомозиготами по обоим признакам. При других заболеваниях, как психиатрических, так и соматических, проверка на полиморфизмы метилентетрагидрофолат-редуктазы также *не показана*, а ее результаты могут быть неверно истолкованы (Camp and Trujillo, 2014; Cohen-Woods et al., 2010; Hickey et al., 2013; Lok et al., 2014; Long and Goldblatt, 2016; Moorthy et al., 2012; Wilcken et al., 2003). Маркетологи, занимающиеся тестированием и продажами добавок, как и многие клиницисты, предлагают пойти дальше и назначать L-метилфолат в случаях устойчивой к лечению депрессии, чтобы посмотреть, поможет ли он. Изначально считали, что L-метилфолат хорошо переносится и безопасен даже в превышающих рекомендуемые суточные дозы количествах, однако новые данные свидетельствуют о нежелательных явлениях, например нарушении когнитивного функционирования и возможном развитии опухолей из-за высоких сывороточных уровней фолата (Mudryj et al., 2016).

Применение добавок L-метилфолата у пациентов с устойчивой к лечению депрессией и нормальными сывороточными уровнями фолата дало скромный результат (Alpert et al., 2002). Низкие уровни фолата в сыворотке крови характерны не для всех пациентов с депрессией (Wolfersdorf and König, 1995), а анализа уровня фолата в сыворотке или эритроцитах недостаточно для выявления церебральной фолатной недостаточности (Hyland et al., 2010). L-метилфолат может пригодиться при лечении депрессии у пациентов с метилентетрагидрофолат-полиморфизмом, но не при церебральной фолатной недостаточности; кроме того, средство способно исказить показатели уровня фолата в спинномозговой жидкости, поэтому анализ на это заболевание следует проводить до начала приема.

В небольшой выборке, которую успели изучить к сегодняшнему дню, у значительного числа пациентов с устойчивой к лечению депрессией наблюдали врожденные ошибки метаболизма, которые нелегко выявить обычными лабораторными методами. Однако, обнаружив и скорректировав их, можно добиться улучшения; один пациент отреагировал на замещение низкого уровня тетрагидробиоптерина аналогом сапроптерина и 5-гидрокситриптофаном с карбидопой, а церебральную фолатную не-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

достаточность удалось успешно компенсировать у трети таких пациентов (Pan et al., 2011, 2017).

Врачи должны вдумчиво подходить к оценке устойчивой к лечению депрессии. Из примера с фолатной недостаточностью мы видим, как из-за повседневного или импульсивного использования добавок можно сбиться с пути к успешному лечению (Mathew and Lijffijt, 2017). Несмотря на любовь многих пациентов к генетическим тестам, рациональному фармакологу следует вместе с ними разобрать, о чем на самом деле говорят полученные данные, чтобы дорогими бесполезными тестами, способными даже ввести в заблуждение, не мешать грамотному планированию лечения или терапевтическому альянсу (см. главу 6 «Фармакогеномика»).

ВИТАМИН B_{12} (ЦИАНОКОБАЛАМИН)

Считается, что дефицит цианокобаламина — витамина B_{12} — способствует развитию когнитивных нарушений, а иногда и депрессивного настроения (Köbe et al., 2016; Mikkelsen et al., 2016; Moorthy et al., 2012). Как и в случае других составляющих одноуглеродного метаболизма, B_{12} — необходимое звено в метилировании моноаминов (Sarris et al., 2016). Практикующему врачу важно понимать, как связаны уровни витамина B_9 (фолиевой кислоты) и B_{12} (табл. 8.1), так как низкие сывороточные показатели первого могут указывать на ложное снижение второго. Вдобавок общепринятая *норма* сывороточного уровня B_{12} не подходит для половины популяции, особенно пожилых людей. Если содержание B_{12} находится в стандартном диапазоне, его дефицит можно установить по возросшим уровням метилмалоновой кислоты или гомоцистеина, хотя первый показатель даже более специфичен: гомоцистеин также повышается при низком уровне фолата (Oh and Brown, 2003; Sobczynska-Malefora and Harrington, 2018). Исследования не подтвердили пользу добавления B_{12} к лекарственной терапии депрессии или нарушения когнитивного функционирования в период обострения, хотя некоторые отметили, что в долгосрочной перспективе такая добавка может сократить рецидивы большой депрессии (Almeida et al., 2015; Ford et al., 2008; Hvas et al., 2004).

ВИТАМИН D

Последние пару десятилетий витамин D интересовал многих врачей; в литературе его низкие уровни связывали с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом, сахарным диабетом II типа и колоректальным раком (в дополнение к уже привычным рахиту, остеопении и остеопорозу) (Holick, 2004). Несмотря на отсутствие убедительных данных о том, что

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 8.1. Справочник по сывороточным уровням витамина B_{12} и фолиевой кислоты

Витамин B_{12}	Фолат	ММК	Гомоцистеин	Рекомендации/результат
Низкий	Низкий			Прием фолата, повтор тестов
Низкий	Норма			Дефицит B_{12}
Нижняя граница нормы	Низкий	Норма	Высокий	Прием фолата, повтор тестов
Нижняя граница нормы	Норма		Высокий	Дефицит B_{12}
Нижняя граница нормы	Норма	Высокий		Дефицит B_{12}
Нижняя граница нормы	Норма	Норма	Норма	Нет дефицита B_{12}

Примечание. ММК — метилмалоновая кислота.

добавки помогут снизить смертность и заболеваемость при этих состояниях (Allan et al., 2016; Autier et al., 2017), из-за таких выводов многие медицинские специалисты, особенно из звена оказания первой помощи и терапии, стали назначать своим пациентам анализы, а по их результатам и добавки (Wacker and Holick, 2013).

Среди проблем с психическим здоровьем, вызванных дефицитом витамина D, выделяют нарушения настроения, психоз, расстройства пищевого поведения, а также когнитивные изменения при психозе и старении. Низкий уровень витамина D (Anglin et al., 2013) связывали с депрессией; в британском исследовании обнаружили прямую связь между показателями содержания витамина D и более теплыми месяцами (что, предположительно, связано с большим воздействием ультрафиолета B) и обратную — с уровнями паратиреоидного гормона у пациентов с психическими заболеваниями по сравнению со здоровой контрольной группой (Adamson et al., 2017). Доказано, что низкий уровень витамина D в процессе развития может привести к изменениям дофаминергической передачи, но этот механизм еще не изучен (Cui et al., 2015). У пациентов с нервной анорексией наблюдался значительно более низкий сывороточный уровень витамина D, чем у здоровых участников, даже если с пищей они потребляли столько же витамина, сколько контрольная группа (Veronese et al., 2015).

Разумеется, корреляция не обязательно указывает на причинно-следственную связь, а попытки дополнить медикаментозное лечение психических расстройств витамином D все еще не увенчались успехом; в исследованиях большой депрессии и психического благополучия после поправки на предвзятость также не удалось продемонстрировать улучше-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ний (Allan et al., 2016; Li et al., 2014). В одном РКИ показали, что ежегодный прием добавки в осенне-зимний период не влияет на течение депрессивных симптомов, несмотря на повышение сывороточных показателей по сравнению с контролями (Sanders et al., 2011). Хотя результаты поперечных и продольных исследований, кажется, подтверждают защитные свойства витамина D против деменции, включая сосудистую форму и болезнь Альцгеймера, РКИ это не поддерживают. Низкие уровни действительно связаны со слабыми когнитивными способностями, но прием добавок не приводит к видимому клиническому улучшению; предположительно, для такого терапевтического вмешательства существует окно, однако данных о нем нет (Anastasiou et al., 2014; Goodwill and Szoeke, 2017).

Дефицит витамина D встречается повсеместно, во всех возрастных группах, хотя в большинстве развитых стран существует практика обогащения продуктов питания обычно эргокальциферолом (витамин D_2), дополняя тем самым эндогенную выработку витамина D (Palacios and Gonzalez, 2014). В остальном в пище витамин D представлен скудно, за исключением жирной рыбы, содержащей холекальциферол (витамин D_3). D_3 также образуется в человеческой коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолета B и нагревания. Эта возможность ограничена объемом воздействия ультрафиолетовых B-лучей в окружающей среде, одеждой, солнцезащитными кремами и уровнем меланина в коже. Витамин D_2 менее склонен метаболизироваться в печени до 25-гидроксивитамина D (25[OH]D) и быстрее выводится из организма, из-за чего его, в отличие от D_3, нужно принимать ежедневно. Затем в почках под действием ферментов 25[OH]D превращается в 1,25(OH)2D, активную форму витамина D — этот процесс регулируется паратиреоидным гормоном и уровнями кальция и фосфора (Bikle, 2014).

Насчет приемлемых уровней свободного витамина D существуют некоторые разногласия. Лучше всего оценить содержание витамина D в организме позволяет 25[OH]D, основная свободная форма (Saida et al., 2015). Все еще неясно, к какому показателю предпочтительнее обратиться — общему или биодоступному свободному 25[OH]D, хотя весомые аргументы говорят в пользу последнего (Chun et al., 2014; Shieh et al., 2016). По данным Института медицины, для более чем 97% населения США достаточный уровень 25[OH]D равен 20 нг/мл (50 нмоль/л). Эндокринологическое общество определяет дефицит при показателях ниже упомянутой границы, а недостаточность — при 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л), в большинстве случаев рекомендуя прием D_2 или D_3 для коррекции или профилактики дефицита (Holick et al., 2011).

К вопросу о подборе замены для заместительной терапии, в ранних рекомендациях не выделяли клинической разницы между D_2 или D_3, но,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

по мнению большинства авторов, витамин D_3 успешнее поднимает сывороточные уровни, особенно свободного 25(OH)D (Shieh et al., 2016). Любую из упомянутых добавок можно принимать перорально в дозировках 50 000 МЕ дважды в неделю, еженедельно или ежемесячно, или по 2000–4000 МЕ каждый день, пока показатели не достигнут стандартов. Как только население узнало о потенциальных рисках низкого уровня витамина D и занялось бесконтрольным самолечением, Институт медицины созвал группу экспертов, чтобы определить безопасную дозировку добавок вне зависимости от сывороточных уровней (рекомендованные суточные нормы); их вердикт — 600 МЕ ежедневно для взрослых в возрасте от 19 до 70 лет и 800 МЕ для людей старше 70 (Ross et al., 2011).

Даже несмотря на то, что американская федеральная рабочая группа высказалась против рутинного скрининга (LeFevre, 2015), пациенты, принимающие витамин D сверх рекомендованного Институтом медицины количества, должны подвергаться контролю. Всегда держите в памяти, что витамины A, D, E и K относятся к жирорастворимым и накапливаются в жировой ткани, в отличие от гидрофильных витаминов группы B (в меньшей степени это касается D_2 из-за его ограниченного метаболизма в теле человека, что укорачивает период полувыведения, о чем мы уже говорили). Отравление при высоких общих сывороточных уровнях [>50 нг/мл (125 нмоль/л)] может привести к образованию камней в почках (особенно при параллельном приеме кальция), гиперкальциемии и гиперкальциурии. Последние два состояния могут проявляться в виде полиурии, эктопии сердца, желудочно-кишечных расстройств, кальцификации сосудов, депрессии, вялости, спутанности сознания и галлюцинаций (Malihi et al., 2016; Sarris et al., 2016; Tebben et al., 2016). Чувствительность к витамину D, в отличие от отравления, может быть обусловлена первичным гиперпаратиреозом, гранулематозными заболеваниями и некоторыми видами рака (Alshahrani and Aljohani, 2013).

ОМЕГА-3

Возможность применения длинноцепочечных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот для профилактики и лечения большой и перинатальной депрессии в теории выглядит убедительно и требует подтверждения. Такие липиды необходимы для нормального функционирования клеточных мембран. Незаменимая α-линоленовая жирная кислота преобразуется в эйкозапентаеновую кислоту, а затем в докозагексаеновую кислоту, хотя у человека такое превращение ограничено и дополнительно на него влияют генетические полиморфизмы (Levant, 2011). Источником таких кислот в пище может служить жирная рыба.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Как правило, в рационах западных стран больше омега-6, чем омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот. В пределах страны существует отрицательная корреляция между заболеваемостью большой депрессией и потреблением рыбы, как и между количеством рыбы в рационе матери и послеродовой депрессией; тем не менее ни одну из этих связей нельзя назвать причинно-следственной (Hibbeln, 1998, 2002). Известно, что высокие соотношения омега-6 к омега-3 обратимо влияют на серотонинергическую и дофаминергическую передачу, в том числе во время лактации, по крайней мере, на животных моделях (Chalon, 2006). Во время беременности мать передает плоду докозагексаеновую кислоту, уровень которой может не восстановиться даже спустя полгода, особенно если беременность многоплодная (Al et al., 1997; Holman et al., 1991). Низкие сывороточные уровни омега-3 по отношению к омега-6 связывали с большой и перинатальной депрессией (Adams et al., 1996; Rees et al., 2009). Благодаря таким наблюдениям появилась гипотеза о том, что дополнительное потребление омега-3 в виде эйкозапентаеновой кислоты или докозагексаеновой кислоты поможет либо предотвратить развитие расстройств настроения, особенно в околородовой период (см. ниже), либо способствовать выздоровлению.

За многообещающими открытыми исследованиями нередко следовали противоречивые результаты РКИ. В раннем метаанализе поддерживали использование добавок при униполярной и биполярной депрессии, но не при шизофрении (Freeman et al., 2006). В первых исследованиях в качестве источника омега-3 часто использовали льняное масло; впрочем, из-за индивидуальных особенностей, связанных с процессом превращения такой формы в эйкозапентаеновую кислоту, стандартом в конечном счете стал рыбий жир (Gracious et al., 2010). В испытаниях часто назначали высокие дозировки, вплоть до 10 г ежедневно, поэтому участники нередко сообщали об отрыжке с рыбным запахом, что вряд ли добавляло удобства, а также мешало соблюдать условия двойного слепого исследования (Damico et al., 2002).

Следующий метаанализ показал, что бессистемный прием омега-3 для профилактики или лечения депрессивных расстройств не приносит пользы (Bloch and Hannestad, 2012), хотя, если разграничить эйкозапентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту и организовать раздельный их прием, у пациентов с депрессией можно добиться значимого лечебного эффекта в сравнении с участниками, не страдающими депрессией. От приема эйкозапентаеновой кислоты (в частности, этил-эйкозапентаеновой кислоты) как монотерапии или дополнения к антидепрессантам существенно больше пользы, чем от докозагексаеновой кислоты, однако только у пациентов, подходящих под критерии большой депрессии (Hallahan

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

et al., 2016; Mocking et al., 2016; Sarris et al., 2016). В любой добавке с омега-3, используемой при большой депрессии, эйкозапентаеновой кислоты должно быть больше, чем докозагексаеновой кислоты. В немногочисленных открытых испытаниях и РКИ применение омега-3 в качестве монотерапии или дополнения к лечению **околородовой** депрессии не увенчалось успехом (Borja-Hart and Marino, 2010; Levant, 2011; Marangell et al., 2004). Согласно анализу небольшого числа исследований деменции, в какой-то степени добавки могут принести пользу при легком когнитивном нарушении, но не при болезни Альцгеймера (Burckhardt et al., 2016; La Rosa et al., 2018). Дополнительный прием омега-3 не влиял на облегчение симптомов СДВГ у детей и подростков (Abdullah et al., 2019). Все еще недостаточно убедительных РКИ, в которых бы изучалась эффективность омега-3 при остальных психических расстройствах, включая шизофрению, ОКР, аутизм и тревожность (Bozzatello et al., 2016).

Многие пациенты принимают добавки омега-3 при проблемах с сердцем, даже если врач их не выписывал. Показания для широкого применения (против инсульта, сердечной недостаточности, сахарного диабета и преддиабета) весьма немногочисленны, однако добавка может помочь пациентам с существующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (Burke et al., 2017; Goel et al., 2018). Уровень ртути в рыбе может указывать на риск токсического действия (Smith and Sahyoun, 2005); географические различия в видах рыбы, уровнях ртути и пищевых привычках привели к появлению местных рекомендаций по питанию (Persson et al., 2018; Raimann et al., 2014). С добавками эта задача осложняется отсутствием стандартных рекомендованных дозировок. По большинству оценок уровни желаемого вещества в добавках и порциях рыбы достаточно низкие и, за исключением беременных и кормящих женщин, не влияют на потребление омега-3 (Wenstrom, 2014). Омега-3 вызывает некоторые опасения по поводу риска развития рака простаты, хотя одновременно ее продвигают как средство против этой же болезни. В метаанализах все еще не удалось подтвердить эффективность ни рыбной диеты, ни приема добавок (Aucoin et al., 2017). Разумно предположить, что пациентам, принимающим добавки жирных кислот без назначения или клинической надобности, нужно четко определиться с показаниями, прежде чем продолжить курс.

ДРУГИЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Валерьяна (*Valeriana officinalis*) веками использовалась для решения проблем со сном, хотя современные метаанализы сочли ее не особенно эффективной и рекомендовали лишь для улучшения субъективного ка-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

чества сна. Было опубликовано несколько противоречивых исследований о ее применении при тревожности, однако токсичность остается под вопросом (Baek et al., 2014).

Кава-кава (*Piper methysticum*) — это напиток, который жители тихоокеанских островов пьют на ритуальных церемониях, хотя экстракт растения можно приобрести в форме капсул и таблеток (Национальный центр комплементарной и интегративной медицины, 2016). Его изучали как средство для лечения тревожности, и в кратковременном формате его применение даже приносило какую-то пользу. Однако, если лечение длится дольше 8 нед, кава-кава уступает традиционным лекарственным препаратам из-за тяжелого токсического воздействия на печень (Pittler and Ernst, 2016; Smith and Leiras, 2018).

Ginkgo biloba заработал широкое признание как средство для профилактики когнитивных проблем, хотя в масштабных долгосрочных РКИ не удалось обнаружить никакого превентивного эффекта в отношении регрессирования до деменции у людей с нормальным когнитивными функционированием или легкими интеллектуальными нарушениями (DeKosky et al., 2008; Vellas et al., 2012). Хуже того, по некоторым данным, этот древесный экстракт снижает уровни противосудорожных препаратов фенитоина и вальпроевой кислоты за счет индукции CYP2C19 и приводит к развитию геморрагических заболеваний, особенно в сочетании с антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов. Вдобавок сегодня он включен в список возможных канцерогенов (Di Lorenzo et al., 2015; Mei et al., 2017).

Женьшень популярен по всему миру; существует более 10 разных сортов или имитаторов. В журнальных статьях чаще всего упоминается женьшень обыкновенный (*Panax ginseng*), хотя американский дикий или культурный женьшень (*P. quinquefolius*), произрастаемый в Соединенных Штатах и Канаде, также широко доступен. Белый цвет женьшеня означает, что растение не подвергалось обработке, а красный женьшень, обработанный горячим паром, якобы обладает большей силой (Департамент охраны окружающей среды штата Нью-Йорк, 2019). Женьшень часто принимают для борьбы с усталостью. Доказано, что высокие дозы такой добавки или ее длительное применение могут привести к бессоннице и нервозности. Хотя женьшень не повышал настроение у здоровых молодых людей (Cardinal and Engels, 2001), есть данные о спровоцированной им мании (Bostock et al., 2018; Joshi and Faubion, 2005).

Врачи также могут встретить пациентов, принимающих цинк, витамин С, инозитол, аминокислотные комплексы, креатин, асаи и другие южно-американские ягоды. К сожалению, фактов, поддерживающих их применение, недостаточно (Sarris et al., 2016; Schreckinger et al., 2010). Вы должны быть в курсе всех веществ в арсенале ваших пациентов, вклю-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

чая нутрицевтики, растительные препараты, а также средства комплементарной и нетрадиционной медицины; интересуйтесь этим на каждом приеме (см. главы 3, 9 и 12). Новые нутриенты и нутрицевтики появляются постоянно, так что рациональный фармаколог должен подходить к оценке их безопасности и эффективности в той же манере, что и для любого рецептурного препарата. Клиницисты, имеющие представление о каждой новоявленной позиции, с большей вероятностью смогут повлиять на пациентов, чем те, кто просто без лишних слов и объяснений отвергает идею их применения. Просвещение больных в вопросах добавок столь же важно, как и в контексте рецептурных препаратов, поскольку для их приема пациентам не требуется ни разрешения, ни даже знаний врача.

ИТОГИ

Растительные препараты пользуются популярностью, однако слабо контролируются и часто плохо изучены на предмет безопасности, эффективности и межлекарственных взаимодействий. Выяснилось, что зверобой продырявленный не помогает при большой депрессии, а в сочетании со стандартным лечением способен вызвать серотониновый синдром и помешать действию множества лекарственных средств против соматических заболеваний. S-аденозил-L-метионин может принести пользу при большой депрессии в редких случаях наследственного нарушения обмена веществ, однако также способен спровоцировать манию у уязвимых пациентов. L-триптофан есть смысл использовать только как легкое снотворное, как и мелатонин при ранней бессоннице, хотя последний, с учетом его многочисленных эффектов как эндогенного гормона, следует принимать с осторожностью.

В определенных дозах L-метилфолат может служить дополнением к антидепрессантам в случае метилентетрагидрофолат-полиморфизмов и устойчивой к лечению депрессии, однако его не стоит применять при церебральной фолатной недостаточности — прием добавки перед тестированием может исказить результаты анализов. Платное тестирование на метилентетрагидрофолат-полиморфизмы недостаточно специфично, чтобы на основе него принимать решения. Чтобы точно выяснить уровни витамина B_{12}, необходимо измерить показатели фолиевой и, возможно, метилмалоновой кислоты или гомоцистеина. Хотя дефицит B_{12} действительно связан с некоторыми когнитивными нарушениями и депрессией, клинической пользы добавки приносят немного, за исключением разве что числа рецидивов большой депрессии.

Дефицит витамина D носит эндемичный характер, однако широко укоренившиеся убеждения о его вкладе в развитие ряда психических и сомати-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ческих нарушений, возможно, не совсем верны. Прием пероральных доз, превышающих 600 МЕ в сутки (800 МЕ для пожилых пациентов), требует лабораторного контроля; уровни ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) указывают на недостаточность, а выше 50 нг/мл (125 нмоль/л) считаются токсичными. Витамин D_3 имеет преимущества перед D_2. Омега-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты в виде эйкозапентаеновой кислоты может быть эффективна в лечении некоторых случаев большой депрессии.

Валерьяна может улучшить только субъективное качество сна. Кава-кава гепатотоксичен: в борьбе с тревожностью его не следует применять дольше 8 нед. *Ginkgo biloba* не удалось продемонстрировать эффективность в качестве средства для профилактики и лечения когнитивных нарушений. Он может снижать сывороточные уровни антиконвульсантов, провоцировать кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов и, возможно, относится к канцерогенам. Женьшень, используемый при усталости, способен привести к бессоннице, тревожности или мании. Данных об остальных популярных добавках недостаточно. Мотивируйте пациентов обсуждать любые планы по самостоятельному приему добавок и справляйтесь об их использовании на каждом посещении. Разбираясь в нетрадиционной медицине, врач сможет укрепить терапевтический альянс и обеспечить безопасность пациента.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обсуждая препараты, используйте слово «*проверенный*», чтобы термин «*натуральный*» не воспринимался как эффективный и безопасный.
- Пройдя тесты на переносимость, безопасность и эффективность, лечение теряет статус «нетрадиционного».
- Правительство не регулирует качество или безопасность добавок, если только не случится какой-нибудь вопиющий инцидент.
- В клинической практике нельзя руководствоваться анализом на полиморфизмы фолиевой кислоты в сыворотке крови.
- Врачи должны всегда быть в курсе всех веществ, которые принимают их пациенты, включая нутрицевтики.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. О мании сообщалось при приеме:
   а) S-аденозил-L-метионина;
   б) зверобоя продырявленного;
   в) женьшеня;
   г) все варианты из перечисленных.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

2. Уровни некоторых антиконвульсантов снижаются в присутствии... (отметьте все варианты из перечисленных):
   а) зверобоя продырявленного;
   б) женьшеня;
   в) S-аденозил-L-метионина;
   г) *Ginkgo biloba*.
3. При помощи перорального приема L-метилфолата можно:
   а) скорректировать центральную фолатную недостаточность;
   б) дополнить терапию устойчивой к лечению депрессии в дозировках 15 мг/сут;
   в) дополнить терапию устойчивой к лечению депрессии в дозировках 7,5 мг/сут;
   г) помочь при обнаружении одного метилентетрагидрофолат-полиморфизма или более.
4. Витамин D (отметьте все варианты из перечисленных):
   а) лучше всего оценивать по сывороточному уровню 25(OH)D;
   б) при уровне менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) указывает на дефицит;
   в) требует измерения уровней при суточных дозировках, превышающих 600 МЕ (800 МЕ у пожилых людей);
   г) относится к жирорастворимым препаратам.
5. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (отметьте все подходящие варианты):
   а) в большей степени отрицательно коррелируют с депрессией по сравнению с омега-6 длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами;
   б) во время беременности доставляются к плоду, а восстановление уровней занимает месяцы;
   в) при лечении большой депрессии более эффективны в форме докозагексаеновой кислоты;
   г) эффективны в лечении расстройств настроения в целом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациент хочет пропить курс витамина D. Как бы вы оценили показания, взаимодействие с ультрафиолетовыми B-лучами и рационом? Во сколько оцените шансы успеха? В какой форме вы бы выписали витамин D, в каком режиме дозирования? Какие токсические эффекты вы бы учли и как бы их контролировали?
2. Пациент с легким когнитивным нарушением просит обследовать его. Какую роль в оценке и лечении могут сыграть добавки в кратко- и долгосрочной перспективе?

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ВАЖНЕЙШИЕ АСПЕКТЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ДЛЯ УСПЕШНОГО ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наша задача как клинических психофармакологов — определить, подействуют ли на пациента рецептурные лекарства, помочь ему выбрать лучшее средство и дальше безопасно и эффективно его применять. Однако для этого необходимо учитывать условия, в которых мы пытаемся достичь своих целей при помощи препарата. Мозг, изможденный прерывистым сном, зависимостью от стимуляторов (как легальных, так и нет), депрессантами ЦНС и другими стрессорами, может не отреагировать так, как нам бы того хотелось. Поэтому, если мы хотим добиться положительного результата, необходимо оценить, проконтролировать и скорректировать любые сомнительные особенности образа жизни.

СОН

Как уже упоминалось в главе 3, кто-то небезосновательно считает качество и количество сна не только главным симптомом в диагностике, но и одним из самых значимых изменяемых факторов в рамках нефармакологического вмешательства. Нарушения сна характерны для многих психических расстройств, однако нам также нужно убедиться, что образ

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

жизни пациентов не усугубляет их симптомы. Хотя снотворные, наряду с надежной медикаментозной схемой в целом, помогут быстро наладить сон, они необязательны, ведь наша цель — добиться качественного, здорового, восстанавливающего сна, и мы должны быть уверены, что пациенты работают над ее достижением.

Поэтому справляться о состоянии сна необходимо на каждом приеме. Считается, что здоровым взрослым людям достаточно спать 7–9 ч; данные говорят в пользу 8–8,5 для взрослых и 7–8 ч для пожилых людей [исключения, обусловленные генетическими мутациями, настолько редки, что не стоят упоминания (He et al., 2009)]. Кроме того, Национальный фонд сна рекомендует дошкольникам спать по 10–13 ч, школьникам — 9–11, а подросткам — по 8–10 ч (Hirshkowitz et al., 2015). В это время у необремененного мозга есть возможность заняться всем необходимым «техобслуживанием».

Мало того что взрослому пациенту нужно 8–8,5 ч сна каждую ночь, обязательно ложиться примерно в одно и то же время к наступлению ночи или темноты. Конечно, мы понимаем, что едва ли кто-то безупречно соблюдает этот порядок, однако должны убедить пациентов как можно ближе подойти к этой цели. Поощряйте их не отклоняться от режима сна более чем на час в сутки, каждый вечер ложиться спать примерно в одно время, даже если назавтра не нужно в школу или на работу. Объясните, что, поднявшись вовремя даже в выходные, они будут чувствовать себя бодрее. Компромисс в один лишний час в нерабочие дни можно использовать для улучшения приверженности, хотя, по современным сведениям, это скорее навредит ей. Переход на летнее время как в северном, так и южном полушариях сопряжен с явным риском появления проблем с психическим и соматическим здоровьем, даже если количество сна меняется всего на час (Manfredini et al., 2018; Robb and Barnes, 2018; Sipilä et al., 2016).

Десятилетия исследований показали, что у людей, работающих посменно, развиваются когнитивные нарушения, чаще наблюдается нестабильное настроение и даже повышается риск появления рака и деменции (Stryjewski et al., 2016). От некоторых состояний, например нестабильного настроения, не получится избавиться полностью, так как доля влияния даже фиксированных смен составляет 20%. Агитируйте пациентов из соображений здоровья брать только дневные смены, если вы оба уверены, что такое решение не будет угрожать карьере. Если от ночных смен отказаться нельзя, стимулируйте больных придерживаться четкого графика и не пытаться перенастраивать свой суточный режим даже в выходные: например, при работе по ночам не стоит менять свои привычки, пытаясь спать ночью и бодрствовать днем. Хоть это и позволит уделять больше времени семье и общению, подобное чередование режимов настолько

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

губительно воздействует на организм, что его не получится поддерживать без урона для психического и физического здоровья. Пациентам, оказавшимся в такой ситуации, лучше по возможности поискать новое место работы.

В профессиональной литературе и ненаучных средствах массовой информации много писали о том, как голубой свет от светоизлучающих диодов экранов электронных устройств (больших или маленьких) мешает сну; сегодня во многих телефонах и других девайсах можно легко настроить вечерний режим, минимизирующий воздействие. Советуйте пациентам использовать эту функцию, поскольку даже небольшое воздействие существенно снижает выделение эндогенного мелатонина. Вечером стоит минимизировать объем яркого света, а утром, напротив, добиться самого лучшего освещения, не забыв о защите от ультрафиолетовой радиации (Bedrosian et al., 2016; Rahman et al., 2017; West et al., 2011).

Для засыпания также может потребоваться снизить температуру тела (Murphy and Campbell, 1997), поэтому в спальне можно устроить прохладу. Ученые рекомендуют поддерживать среднюю температуру в 20–21 °C, комфортную для ночи в пижаме и под одеялом (Harding et al., 2019). По возможности следует использовать свою постель только для сна и секса, а не для отдыха или учебы. Если мешает шум, можно попробовать поролоновые беруши; значительные шумы вроде плача ребенка такие аксессуары обычно не заглушают (хотя перед покупкой стоит их протестировать). Разумеется, диагностике и лечению подлежат любые медицинские проблемы, препятствующие сну, такие как никтурия, апноэ во сне и нарколепсия.

С некоторыми потребуется разобрать естественный суточный ритм сна. Иногда пациенты решают, что их дневная активность должна продолжаться до тех пор, пока сон буквально не свалит с ног. Объясните, что здоровый сон — это продукт расписания: прежде чем отправиться в кровать, нужно выделить время, чтобы успокоиться, привыкнуть к приглушенному или непрямому свету, закрыть глаза и сказать себе, что вот сейчас пора спать. Если спустя 8–8,5 ч не получается проснуться самостоятельно, можно отсчитать это время и завести будильник. Порекомендуйте не переставлять будильники раз за разом, так как с физиологической точки зрения тело и мозг плохо реагируют на внезапные пробуждения (Lo et al., 2012; Wilkinson and Stretton, 1971).

Дремать в целом тоже не рекомендуется, если только к этому не принуждает симптоматология первичного расстройства — например, для биполярной депрессии характерна гиперсомния. Иногда дневной сон вполне безобиден, однако чаще мешает вовремя заснуть ночью, расшатывая здоровый физиологический режим. Послеобеденный сон обычно более вреден, чем утренний.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Прием пищи или физические упражнения в течение 3 ч, предшествующих сну, скорее всего, снизят его качество, то же касается алкоголя и кофеина (включая очищенные от кофеина продукты и шоколад). По данным исследований, даже утреннее потребление кофеина может негативно сказаться на ночном сне (Landolt et al., 1995). Алкоголь в кровяном русле всегда разрушительно действует на здоровый сон, сокращая фазы быстрого и глубокого сна. Употребление стимуляторов, алкоголя и некоторых седативных средств, как и другие факторы, негативно влияющие на фазы быстрого и глубокого сна, сопряжено с большим риском появления нарушений памяти, инфекций, злокачественных новообразований и часто сниженной продолжительности жизни (Mazzotti et al., 2014).

Очень серьезный клинический пример того, насколько важную роль сон играет в назначениях врача, можно найти в лечении послеродовой депрессии, чаще всего связанной с биполярным расстройством или большой депрессией (Sharma et al., 2017). Один из главных шагов в планировании родов, позволяющих минимизировать риск эпизода, — защита материнского сна, как и при лечении биполярного расстройства. Необходимость просыпаться каждый раз, когда нужно покормить или успокоить ребенка, скорее всего, спровоцирует аффективную симптоматику, что выльется в послеродовую депрессию или психоз. Пациентки и сотрудники служб поддержки должны быть в курсе такой возможности и понимать, насколько важен непрерывный ночной сон. Семья и помощники должны устроить все так, чтобы не будить мать ребенка посреди ночи, а если она все же случайно проснется, исключить воздействие яркого света. Ночью кормление и уход за младенцем придется взять на себя партнерам и другим близким людям. Разумеется, когда риску аффективных эпизодов подвержен второй родитель, все это работает и в обратном направлении (Dennis and Ross, 2005; Krawczak et al., 2016; Park et al., 2013).

Чтобы рациональный психофармакологический подход оказался достаточно эффективным, убедите пациента начать с грамотной гигиены сна, прежде чем перейти к самому курсу. Мозг и тело пациентов должны быть на одной волне с усилиями по восстановлению естественных психоневрологических и эндокринных функций посредством медикаментозных и соматических методов. В беседе с пациентами подчеркните, что ваша цель — подготовить условия для лучшей работы мозга. То, что раньше называлось гигиеной сна, сегодня относится к когнитивно-поведенческой терапии бессонницы, которая больше напоминает список требований к образу жизни, необходимых для здорового сна (которые мы здесь уже упоминали), чем классическую когнитивно-поведенческую терапию. Можете называть ее как угодно, но если со своими пациентами вы сумеете ввести такие правила, они добьются грандиозного успеха и поймут, что сон — важнейший инструмент оценки, а также мишень исследования.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Некоторые пациенты убеждены в целебных свойствах физических упражнений и, возможно, захотят поставить их во главу своего лечебного плана. Другие останутся к этому равнодушны. Очень многие исследователи пытались связать регулярные физические упражнения с меньшей частотой возникновения депрессивных и тревожных симптомов, а также терапевтической эффективностью (Blumenthal et al., 2007; Schuch et al., 2016). Хотя в этих исследованиях часто говорят об облегчении симптомов благодаря тренировкам, во многих из них есть проблемы с методологией. Причинно-следственную связь подтвердить все еще не удалось, однако здесь, возможно, задействованы генетические факторы, влияющие на симптомы аффективных и тревожных расстройств, а также добровольные занятия спортом (De Moor et al., 2008). Возможно, терапевтический механизм смогли определить в недавней работе, где изучали истощение нейротрофического фактора мозга у пациентов с большой депрессией, уровень которого повышался при умеренной рекомендованной аэробной физической нагрузке (Ieraci et al., 2016; Mata et al., 2010; Phillips, 2017).

Раньше значение придавали типу упражнений, особенно у пациентов с тревожными расстройствами; сейчас мы знаем, что физическая форма больного или тяжесть его тревожного расстройства намного важнее анаэробной нагрузки, в ходе которой наступает кислородное голодание, способное усугубить симптомы. В ранних исследованиях патогенеза и лечения панического расстройства добровольцам вводили раствор натрия лактата, желая таким образом вызвать симптомы (Cowley and Arana, 1990); в дальнейших испытаниях пытались определить механизм (Esquivel et al., 2010; Johnson et al., 2008; Maddock et al., 2013). Сначала образование лактата в мышцах связывали исключительно с анаэробными упражнениями, но сегодня нам известно, что он также образуется в процессе аэробного метаболизма. В то же время чрезмерные нагрузки на фоне недостаточной натренированности или непройденной высотной акклиматизации приводят к повышению уровней лактата в артериальной крови, который способен преодолевать гематоэнцефалический барьер (Brooks, 2009; Brooks et al., 1991).

Доказано, что учащенное дыхание (Lum, 1981) и усиленный пульс (Ehlers and Breuer, 1996) также провоцируют панические эпизоды; в изрядном числе противоречивых исследований то утверждали, что при панической расстройстве аэробные упражнения вызывают новые эпизоды, то, наоборот, говорили об облегчении симптоматики (O'Connor et al., 2000). По текущим данным, физическая нагрузка провоцирует проявление симптомов у меньшинства таких пациентов, причем, судя по всему, именно у тех, кто не привык к регулярной нагрузке. Расскажите об этом

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

своим пациентам и помогите им подобрать режим занятий без внезапных всплесков физической активности, к которой они не успели нормально подготовиться при помощи регулярных тренировок с прогрессивно нарастающей нагрузкой (Lattari et al., 2018). Такие методы позволяют ускорить метаболизм лактата митохондриями печени, почек и кардиомиоцитов. Большинство пациентов поймут и примут эту рекомендацию.

Разумеется, медицина выступает за здоровую умеренную физическую активность (которая учитывает физическое состояние пациента), однако донесите до своих пациентов, что заменить спортом показанное медикаментозное лечение (которое тот в свою очередь может поддерживать) можно только по очень веской причине. В крепком терапевтическом альянсе получится и учесть желание пациента сделать спорт частью лечения, и максимально повысить шансы на успех последнего. Как уже упоминалось, порекомендуйте пациентам не тренироваться за 3 ч до сна, пояснив, что в таком случае тело все еще останется в «режиме тренировки», а его уже укладывают спать. Напомните им, что некоторые добавки, которые якобы помогают лучше тренироваться, на самом деле способны помешать им достичь результата в медикаментозном лечении.

ВЕС И ПИТАНИЕ

Питание занимает важное место в образе жизни, хотя на него также могут влиять симптомы. Иногда пациенты не могут полностью контролировать свой вес и чувство голода; бывает сложно придерживаться оптимальной диеты, особенно в начале лечения. Здесь я не буду рассказывать о специфической терапии расстройств пищевого поведения: вместо этого обсудим, как аппетит влияет на другие диагнозы, а некоторые препараты — на вес, а также что с этим можно сделать при помощи планирования рациона. Наша цель — здоровый умеренный аппетит и удержание веса в пределах, не приводящих к дополнительным медицинским проблемам.

Так как на каждом приеме вы оцениваете аппетит и подсчитываете ИМТ пациента, то знаете, какой проблемой может стать нарушения его веса. Существует множество медицинских карт, сайтов и мобильных приложений со встроенной функцией подсчета ИМТ (табл. 9.1); у Национального института здоровья тоже есть полезный материал (Департамент здравоохранения и социального обеспечения США, 2019а). ИМТ вовсе небезупречен и может завышать процент жира у спортсменов-экстремалов, людей с избыточной мышечной массой (например, бодибилдеров) и беременных, а у пожилых пациентов и лиц с мышечной атрофией, наоборот, занижать его (Prentice and Jebb, 2001). Без поправки на пол и воз-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

раст ИМТ неинформативен у детей и подростков (Центры по контролю и профилактике заболеваний, 2001), а также его нельзя использовать у пациентов с расстройствами пищевого поведения. Тем не менее для большинства взрослых пациентов с психиатрическими заболеваниями такой инструмент подойдет (Flegal and Graubard, 2009), и пользы от него, естественно, будет больше, чем от простого взвешивания.

Таблица 9.1. Подсчет индекса массы тела у взрослых

Система мер	Формула
Традиционная американская	Вес (фунты)/[рост (дюйм)]^2×703
Метрическая	Вес (кг)/[рост (м)]^2
Имперская	В перерасчете на метрическую: [вес (стоун)×6,35]/[рост (м)]^2 Пересчет на британскую: [вес (стоуны)×14]/[рост (в)]^2×703

Если ИМТ не вписывается в диапазон от 18,5 до 24,9 (табл. 9.2), следует задуматься о подборе рациона для коррекции веса. Данные свидетельствуют о том, что небольшое преодоление отметки чуть выше 25 единиц не принесет вреда, особенно у пожилых пациентов, однако здесь речь идет об изменениях мышечной массы, что возвращает исходному диапазону нормы статус самого безопасного для пациентов (Abramowitz et al., 2018). В процессе обсуждения плана лечения обязательно нужно рассказывать пациентам о том, как поддерживать оптимальный ИМТ.

Таблица 9.2. Диапазон индекса массы тела у взрослых

Норма	Дефицит массы тела	Избыточная масса тела	Ожирение	Тяжелое ожирение
18,5–24,9	<18,5	25–29,9	30–40	>40

Возможно, будет полезно свести обсуждение к простой арифметике, миновав отговорки и вопросы мотивации. Традиционно считается, что изменение массы тела примерно на 500 г представляет собой отклонение в 3500 ккал (объясните, что в разговорной речи их называют просто *калориями*) (Wishnofsky, 1958). Если организм сохраняет на 3500 ккал больше, чем обычно, тело прибавляет 500 г, и наоборот — если человек тратит лишние 3500 ккал или урезает привычный рацион на это количество, то худеет примерно на 500 г. Следовательно, путем несложных подсчетов мы понимаем, что ежедневный дефицит в 500 ккал, созданный ограничением в питании либо упражнениями, позволит терять в среднем по 500 г в неделю (Guth, 2014). Это работает и в обратную сторону:

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

если каждый день потреблять на 500 ккал больше или столько же недобирать упражнениями, через неделю на весах будет на полкило больше. Согласно более современным исследованиям, хоть это и приблизительная оценка умеренной потери веса, ее могут искажать половые различия, исходное отношение жировой и сухой массы тела и метаболические изменения, вызванные процессом похудения. Поэтому в действительности вес может уходить дольше или вовсе замереть, причем последнее часто происходит из-за ухудшения дисциплины из-за долгого процесса (Chow and Hall, 2014; Hall, 2008).

Привлекайте своих пациентов к проверке ИМТ, чтобы они научились делать это самостоятельно при помощи онлайн-калькуляторов, рассчитывающих, сколько калорий им необходимо потреблять ежедневно для поддержания текущего веса тела (с учетом определенных уровня активности, пола и возраста). Например, один из полезных ресурсов — *NIH's Body Weight Planner*. Затем вы можете вместе подсчитать, сколько времени им потребуется для достижения ИМТ, равного 18,5–24,9, со средним шагом 500 г еженедельно, то есть при изменении калорийности рациона на 500 ккал за тот же период. Подчеркните: словосочетание «*в среднем*» не означает, что каждую неделю на весах они будут видеть именно такую разницу, но в конце пятой недели она составит примерно 2,5 кг. Предложите им отметить эту дату в календаре, чтобы спустя две недели они не разочаровались отсутствием результата. Помогите им осознать, что это длительный процесс, который в итоге должен привести к новым устойчивым жизненным привычкам. Объясните, что более внушительные изменения веса потребуют больше времени как раз из-за упомянутых условий. Кроме того, хоть увеличение физической нагрузки с равной вероятностью приводит к результату, как и коррекция калорийности рациона, по мнению многих пациентов, регулировать пищевые привычки проще, чем заниматься спортом, и диета предоставляет больший простор для изменений, чем упражнения.

А пока ученые продолжают поиск более совершенной формулы потери веса, вашим пациентам будет полезно усилить контроль над своим питанием. Подобные методы помогут им понять, что свой вес можно контролировать, настроившись на длительную работу с относительно небольшими ежедневными изменениями. Некоторым пациентам потребуется дополнительная поддержка — им могут помочь группы вроде «Весонаблюдателей» (*Weight Watchers*) с поведенческим и поддерживающим подходом в основе, и «Клуба анонимных обжор», программы, выстроенной по принципу 12 шагов. Откровением может стать книга Уэнсинка «Бездумная еда» (Mindless Eating Wansink, 2006), рассказывающая о поведенческих моделях, которые осознанно можно перестроить.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

АЛКОГОЛЬ

Как следует из 3-й и 12-й глав, интересоваться потреблением алкоголя нужно на каждом приеме, так как, находясь в организме, он может усугублять симптомы и компрометировать успех медикаментозного лечения. Алкоголь, естественно, хорошо известен как депрессант ЦНС, хотя из-за первоначального растормаживания импульсного контроля со стороны лобной доли некоторые пациенты могут принимать его за стимулятор. Употребление алкоголя в течение двух недель, предшествующих обследованию, затрудняет точную оценку настроения и диагностику аффективных расстройств. Алкоголь может блокировать реакцию пациентов на антидепрессанты; продолжительное употребление способно вызвать тяжелые и стойкие когнитивные нарушения, а интенсивные хронические излияния могут вылиться в симптомы психоза. У большинства наших пациентов не будет серьезных проблем с алкоголем, однако на лечение может повлиять даже небольшое количество спиртного.

В идеале любое медикаментозное лечение должно проводиться при полном воздержании от алкоголя. Честно говоря, эта рекомендация должна стать нашей любимой: никогда нельзя с уверенностью пообещать, что при каком-то условии спиртное не принесет вреда. Одни пациенты согласятся придерживаться этого правила, а другие нет — здесь могут потребоваться переговоры (если только у пациента не диагностировано расстройство, связанное с употреблением ПАВ, требующее полной трезвости). Проанализируйте, в каких отношениях пациент находится с алкоголем, и убедитесь, что ограничение или прекращение приема не приведет к развитию серьезной алкогольной абстиненции. У пациентов без тяжелых эпизодов синдрома отмены или абстинентных судорог потребление алкоголя обычно рекомендуется снизить на 20% в день, хотя в амбулаторных условиях полезнее будет медленнее сокращать дозу. Продолжайте снижать ее на 25% в неделю, проведя повторную оценку спустя 5 или 2 нед после прекращения приема; пациент должен понять, что вы имеете в виду *полное отсутствие алкоголя* в течение итогового 14-дневного периода, — в противном случае результаты будут недостоверными. Если пациент сам отказался от алкоголя незадолго до вашей встречи, проверьте, нет ли клинических симптомов абстиненции (например, потливости, тахикардии, гипертензии, тошноты, тремора, когнитивного нарушения, бреда и галлюцинаций), а также, как и всегда, измерьте давление. При необходимости назначьте лечение абстинентного синдрома. Если этого не требуется, опишите пациентам эти симптомы — в случае их возникновения между посещениями больные смогут распознать их и обратиться к вам за неотложной помощью.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Решив вопрос с абстинентным синдромом, предложите пациентам, не захотевшим отказываться от алкоголя, компромисс: в качестве промежуточного шага принимать не более 30 мл спирта в разные дни дважды в неделю после 14-дневного «отмывочного периода» для постановки диагноза. Это одна стандартная порция пива, коктейля или один 240 мм бокал вина. Некоторые считают, что в пиве или даже вине содержится меньше алкоголя, чем в крепких напитках, поэтому важно вести просветительскую работу. Поищите другие напитки, которыми они могли бы заменить алкоголь, чтобы не чувствовать себя сильно обделенными, например газировкой или соком, исключая продукты, которые также могут навредить лечению, например кофеиносодержащие жидкости. Многие из тех, кто не хочет бросать выпивку, примут такой компромисс и в итоге ограничат прием алкоголя до редких случаев, осознав, сколько пользы приносит эта новая привычка, к которой вы пришли вместе. Напоминайте пациентам, что важно соблюдать этот план, чтобы сохранить реакцию или удержать ремиссию.

НАРКОТИКИ

Надеюсь, всем очевидно, что наши попытки улучшить функционирование мозга пациентов при помощи здорового образа жизни и достижений фармакологии, скорее всего, застопорятся, если те начнут употреблять психоактивные вещества в рекреационных целях. Как сказано в 3-й и 12-й главах, спрашивать об использовании незаконных или рекреационных веществ нужно всех пациентов на каждом приеме, контролируя любое отклонение от лечебного плана. Поверьте, сюрприза можно ждать от пациентов любого возраста, жизненного опыта и обстоятельств, даже если вы работаете уже много лет. Кроме того, как упоминалось в главе 3, предупредите пациентов, что каннабис часто доступен в форме особых пищевых продуктов. Не все пациенты признают этот риск или осознают его важность, и все же попытки провести психофармакологическое лечение, пока пациенты употребляют те самые вещества, не только могут быть опасны, но и, скорее всего, обречены на провал.

Точно так же как одни люди заблуждаются относительно пива, считая его безобиднее остальных видов алкоголя, другие могут занижать эффекты каннабиса. Независимо от вашего с пациентом мнения о каннабисе — должен ли он быть разрешен, запрещен или декриминализован — исследования подтверждают, что его воздействие на тело и мозг влияет на успех лечения (Guttmannova et al., 2017; Hall and Degenhardt, 2014; Volkow et al., 2016; Weinstein et al., 2016). Несмотря на то что многие штаты в США разрешили использовать каннабис в медицинской практике, чаще всего для

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

лечения раковой боли, глаукомы, ВИЧ/СПИДа, кахексии, тяжелой хронической боли, сильной тошноты, судорог и сильных мышечных спазмов (Hoffmann and Weber, 2010), исследования его эффективности все еще выглядят неоднозначно (Allan et al., 2018; Wilkinson, 2013). Кроме того, заявлениям о пользе каннабиса в терапии психиатрических, онтогенетических и нейродегенеративных расстройств не хватает обоснованности (Hadland et al., 2015; Lim et al., 2017).

Существует обширная группа синтетических каннабиноидов, которые оказывают медицинский эффект без психоактивной мотивации, приводящей к рекреационному употреблению или развитию зависимости; большинство из них недостаточно изучены. Два таких препарата одобрены для законной продажи в США и Великобритании: дронабинол и набилон (в России не разрешены к применению) при рефрактерных тошноте и рвоте во время химиотерапии. Последний также используют в случаях анорексии у ВИЧ-положительных пациентов. В Европе, Великобритании и Канаде для лечения нейропатических болей, спастичности, гиперактивного мочевого пузыря и других симптомов рассеянного склероза разрешено применять набиксимолс (в России не разрешен к применению). Клиницисты должны помнить, что исследований, демонстрирующих безопасность и эффективность этих синтетических веществ, все еще слишком мало, и ориентироваться в актуальных данных о нежелательных явлениях и интоксикации (Papaseit et al., 2018).

Выясните, употребляют ли пациенты каннабис или другие психоактивные вещества вне оговоренной схемы лечения в надежде облегчить симптомы (оправданной или нет), или же в действительности они хотят просто расслабиться или уйти от проблем (Haug et al., 2017). Например, пациенты с социофобией могут использовать каннабис или алкоголь как средство для приглушения ежедневных симптомов и обеспечения функционального взаимодействия с другими людьми. Разумный компромисс для таких больных — сократить потребление подобных веществ, начав с врачом безопасное и более эффективное фармакологическое лечение.

Когда у пациента наблюдается диагностируемое расстройство, связанное с употреблением ПАВ, определитесь с диагнозом и назначьте подходящее лечение до начала любой работы с сопутствующими состояниями (если только речь не идет о неотложных проблемах, связанных с безопасностью). Как сказано в главе 3, многие проявления, выглядящие как СДВГ у взрослых, исчезают после полного выведения каннабиса из организма. Убедившись в отсутствии запрещенных веществ, повторно оцените коморбидные диагнозы — для этого необходимо знать периоды полувыведения популярных психоактивных препаратов (табл. 9.3), чтобы точно рассчитать, когда они покинут организм. Кан-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

набис накапливается в клетках жировой ткани и высвобождается спустя примерно 12 мес. Вряд ли стоит ждать целый год, чтобы начать терапию расстройств настроения или мышления, однако эти знания помогут вам сориентироваться в остаточных эффектах искажающих факторов в процессе лечения.

Таблица 9.3. Периоды полувыведения распространенных психоактивных веществ

Героин	30 мин
Кокаин	1 ч или меньше
Опиоидные анальгетики	3–12 ч
3,4-метилэнедиоксиметамфетамин (экстази)	8 ч
Метамфетамин	12 ч
Фенциклидин	21 ч
Каннабис	67 дней (у постоянно потребляющих)

Опять же, подчеркните: любое вторжение в лечебный план должно идти на пользу здоровью мозга, чтобы добиться его наилучшего функционирования и, таким образом, устранить симптомы. Некоторые врачи заключают со своими пациентами письменные соглашения с договоренностями о соблюдении режима, неожиданных проверках мочи или сыворотки крови или документальном подтверждении участия в программе 12 шагов. Тем не менее в здоровом терапевтическом альянсе нет места диктатуре врача, которой пациент может начать сопротивляться; наоборот, мы должны работать сообща, бок о бок, решая одни и те же задачи с единственной целью — благополучие больного. Если этот терапевтический альянс не функционирует, перед началом работы следует использовать в его рамках психотерапевтические методы.

КОФЕИН И ДРУГИЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Поинтересуйтесь у пациентов, потребляют ли они кофеин, и не забывайте, что он содержится во многих продуктах: кофе, чае, энергетиках, некоторых безалкогольных напитках и любом шоколаде, включая многие виды белого (табл. 9.4). Он также входит в состав нескольких рецептурных анальгетиков (Фиорицет, Норгезик) и некоторых безрецептурных лекарств [например, болеутоляющих вроде BC Powder, Мидол, Анацин, Goody's (Headache) Powder — и большинства форм Экседрина; препаратов для снижения веса по типу Дексатрима и средств от простуды, таких

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

как Дристан]. Расспросите больных об использовании других стимуляторов, например рецептурных и безрецептурных деконгестантов, особенно с псевдоэфедрином в составе. Опять же, выясните точное количество потребляемых продуктов и периодичность их использования.

Таблица 9.4. Содержание кофеина

Продукт	Содержание кофеина, мг
Стандартный безалкогольный напиток с кофеином	30–40
Зеленый или черный чай	30–50
Кофе (240 мл)	80–100
Энергетический напиток (240 мл)	40–250
Темный шоколад (долька 30 г)	5–20
Молочный шоколад	3,5–6
Белый шоколад	Проверьте состав

В декофеинизированных продуктах все еще остается кофеин: в среднем кофе без кофеина содержит около 10% исходного количества последнего, меньше в декофеинизированном напитке более темной обжарки, например французской или эспрессо, хотя отдельные порции могут существенно отличаться (McCusker et al., 2006). Название *травяной чай* превратилось в маркетинговый ход, и продукт вполне может включать кофеин; ищите на упаковке пометку «без кофеина», если хотите именно такой напиток. «Чаи для сна» часто не содержат кофеин. Выясните, какие потребляемые безалкогольные напитки с кофеином содержат кофеин (например, *Mountain Dew, Dr. Pepper, Coke Zero, Big Red, Sunkist Orange, A&W cream soda*), а какие — нет (скажем, рутбир[1] марок A&W и Mug, имбирный эль, Sprite, Fanta, Diet Rite Cola, Fresca, Sierra Mist), и объясните, что в декофеинизированных продуктах кофеин удален лишь *частично*, тогда как в бескофеиновых товарах его никогда и не было, поэтому лучше выбирать именно их. В составе некоторых рутбиров все же есть кофеин, поэтому перед употреблением безалкогольных напитков нужно каждый раз проверять этикетку, так как производители меняют рецептуру. Обратите внимание, что пометка zero на безалкогольных напитках относится к калориям,

[1] Рутбир (англ. root beer) — безалкогольный газированный напиток, обычно изготовленный из коры дерева сассафрас, который также называют корневым пивом (*Примеч. пер.*).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

а не к кофеину, а под одной и той же маркой могут выпускаться продукты как с кофеином, так и без него (например, как в случае рутбиров и A&W's cream soda).

Многие считают, что в зеленом чае мало кофеина, хотя на самом деле его количество, как и в других чаях, весьма значительно — даже больше, чем в некоторых безалкогольных напитках (Heckman et al., 2010). Желая повысить физическую работоспособность, пациенты могут заинтересоваться безрецептурными препаратами, обещающими усилить энергию, например женьшенем (см. главу 8). После 2004 г., когда в США запретили эфедру, самый прямой путь, оставшийся у американских производителей безрецептурных препаратов для разработки продуктов с заявленным стимулирующим эффектом, — использовать кофеин, часто нелепо замаскированный в составе под «экстракт зеленого чая». Среди молодых пациентов стали очень популярны энергетические напитки, однако их влияние на психическое состояние и здоровье в целом вызывает опасения (Sankararaman et al., 2018). Рекомендуйте больным избегать такого мощного источника кофеина.

Кофеин обширно распределяется по всему организму и в основном метаболизируется цитохромами P450 1A2 (CYP1A2), хотя на скорость метаболизма также влияет ксантиноксидаза и N-ацетилтрансфераза 2. Период полувыведения исходного соединения находится в пределах 2–12 ч, а его основных психоактивных метаболитов, параксантина и теобромина, — от 2 до 12 и от 8 до 12 соответственно. Уровни параксантина часто поднимаются спустя 8–10 ч после приема (Cappelletti et al., 2015).

Еще CYP1A2 метаболизирует многие антидепрессанты, включая дулоксетин, имипрамин, амитриптилин и кломипрамин, помимо атипичных антипсихотиков клозапина и оланзапина (табл. 9.5; см. также табл. 6.1 в главе 6). Флувоксамин — мощный ингибитор этого фермента, о чем врачам стало известно после его выхода на американский рынок в качестве средства против ОКР. У пациентов, принимающих этот препарат, начинает повышаться тревожность, что не упоминалось в клинических испытаниях (где ограничивали потребление кофеина); врачи, назначающие лечение, быстро связали этот побочный эффект с задержкой метаболизма кофеина и поняли, что пациентам, проходящим курс флувоксамина, следует значительно сократить потребление кофеина. Флувоксамин увеличивал объем свободного кофеина в крови в 5 раз, что приводило к отравлению последним (Jeppesen et al., 1996). Верапамил также относится к сильным ингибиторам. Это лишь один пример того, насколько важно учитывать потребление кофеина при планировании и контроле лечения многими, в частности психоактивными, препаратами (Carrillo and Benitez, 2000).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 9.5. Эффекты кофеина, обусловленные CYP1A2

Кофеин повышает уровни	Уровень кофеина повышают
Азенапина	Флувоксамином
Теофиллина	Дисульфирамом
Рилузола	Ципрофлоксацином
Клозапина	Верапамилом
Парацетамола (Ацетаминофена*)	Эстрогенами

Использование разрешенных стимуляторов повлияет не только на диагностику, но и на успех лечения. Серьезные опасения касались способности кофеина провоцировать развитие тревожности (Bergin and Kendler, 2012) и симптомов биполярного расстройства (Baethge et al., 2009; Rizkallah et al., 2011); его общее воздействие на психическое и физическое здоровье нужно оценивать индивидуально (Temple et al., 2017). Точно так же с проявлением симптомов биполярного расстройства связали прием псевдоэфедрина (Dalton 1990; Stuer and Claes, 2007). Таким образом, некоторые фармакологические провалы можно объяснить беспрепятственным применением стимуляторов. В большинстве случаев важная часть лечебного плана — контроль за приемом таких средств, и часто полный запрет на их использование, особенно если речь идет о борьбе с тревожностью и нестабильным настроением.

Помогая пациентам отказаться от кофеина, не забывайте, что у них может развиться серьезный синдром отмены, который приносит дискомфорт и всегда нежелателен с клинической точки зрения (Silverman et al., 1992). За неделю до полного отказа от кофеина предложите больным сначала сократить его потребление вдвое — обычно так можно безболезненно снизить дозу, избежав симптомов отмены. Большим любителям, возможно, нужно будет проделать такое «разделение» дважды, по одной неделе на каждый этап (то есть процесс займет более 2 нед). Отговорите чересчур патетически настроенных пациентов от резкого отказа, расписав, чем это может быть чревато (головными болями, утомляемостью, тревожностью, раздражительностью, переменчивым настроением, тахикардией и тахипноэ), чтобы не перепутать эти последствия с основными симптомами или побочными эффектами препаратов.

Пациенты часто заранее начинают жаловаться, что без кофеина они не смогут сосредоточиться, будут вялыми и перестанут справляться с ежедневной рутиной. Объясните им, что на самом деле у них развивается толерантность к воздействию кофеина на умственную активность, которое,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

в свою очередь, омрачается вызванным им беспокойством (Rogers et al., 2013), что в грамотных физиологических исследованиях ежедневное введение кофеина не было связано с полезными эффектами (Sigmon et al., 2009), а их повышение энергии после приема кофеина — лишь субъективные ощущения, так как тот никак не улучшает работоспособность (Hahn et al., 2018). Напомните своим пациентам, что напряженные мышцы устают быстрее, и заверьте, что спустя примерно месяц после отказа от кофеина, когда с контролируемой абстиненцией будет покончено, они с удивлением обнаружат, что стали энергичнее, чем во времена кофеиновой поддержки, — вероятно, во многом благодаря улучшению сна и снижению тревожности и напряжения.

Разумеется, пациенты могут заинтересоваться исследованиями, которые тиражируются в средствах массовой информации, пропагандирующих использование кофеина для здоровья. Помимо рассказа о научной оценке информации, включая вопросы спонсирования таких испытаний, упомяните, что, согласно ранним данным, некоторые составляющие кофе (например, хлорогеновая кислота, хиновая кислота, кофейная кислота, кверцетин и фенилиндан) могут препятствовать агрегации амилоида-β или τ-белка, связанного с развитием деменции, — судя по всему, фенилиндан пока можно назвать единственным потенциальным двойным ингибитором (Mancini et al., 2018). Чтобы понять, насколько правдива эта информация, нужно продолжать исследования, однако имеющиеся сведения ясно указывают на то, что сам кофеин не связан с потенциальными нейропротекторными эффектами против деменции (Trinh et al., 2010).

НИКОТИН

Вероятно, о рисках для здоровья, связанных с курением и употреблением никотина, известно всем медицинским работникам, и клинические психофармакологи также должны понимать, как эти факторы могут повлиять на симптомы и успех лечения. Это особенно важно, так как процент курящих людей с психиатрическими диагнозами в два раза превышает долю курильщиков среди всего американского населения: 41% по сравнению с 20% (Lasser et al., 2000). С 2010-х появилось много новых форм потребления никотина, так что врачам следует ориентироваться в них и знать все об их использовании.

Метаболизм никотина происходит под действием CYP1A2 и CYP2A6; ферментативная индукция, вызванная полициклическими ароматическими углеводородами в дыме, снижает уровень антидепрессантов и антипсихотических препаратов, также взаимодействующих с этими ферментами. Так что у пациентов, принимающих такие препараты, нужно контролиро-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

вать изменения, обусловленные курением (табл. 9.6), чтобы следить за ростом и снижением их сывороточных уровней (Desai et al., 2001; Hukkanen et al., 2011).

Таблица 9.6. Курение и психотропные препараты

Курение снижает уровни	
Кофеина	Оланзапина
Кломипрамина	Рамелтеона℘
Клозапина	Ропинирола
Дулоксетина	Такрина℘
Миртазапина	Золпидема

Есть данные, демонстрирующие связь употребления никотина и зависимость от него у пациентов с СДВГ, тревожными расстройствами и депрессией. Многие исследователи прослеживают связь употребления никотина с легким терапевтическим действием на эти расстройства и упоминают о возвращении тех же симптомов при отказе от него без синдрома отмены (Kutlu et al., 2015). Снижение или прекращение использования никотина может спровоцировать депрессивный эпизод при большой депрессии и смену настроения при биполярном расстройстве — опять же, если речь не идет о синдроме отмены, хотя в конечном счете настроение может улучшиться (Glassman, 1993; Thomson et al., 2015). Поэтому таким пациентам обычно нужно отказываться от никотина постепенно и зачастую медленно, в течение нескольких месяцев. В некоторых случаях любое сокращение употребления вызывает настолько сильные симптомы, что необходимо взвесить все за и против, взяв хотя бы временную паузу.

Хорошо известно, что очень многие пациенты с шизофренией, принимающие транквилизаторы, также еще и курят (60–80%), причем выкуривают больше, чем среднестатистический курильщик в общей популяции (Dickerson et al., 2013; Glassman, 1993). Отчасти это может быть связано с основной патологией (de Leon and Diaz, 2005), а некоторые авторы предположили, что причина кроется в побочных эффектах препаратов. У курящих пациентов, проходящих лечение, наблюдали менее выраженные экстрапирамидные симптомы и акатизию, что обусловлено более низкими уровнями антипсихотиков в сыворотке крови из-за ферментативной индукции; обнаружили, что пациенты, принимающие АПП, потребляют больше никотина, чем те, кому назначили атипичные антипсихотики (Barnes et al., 2006; Winterer, 2010). Выяснили, что шизофрения была

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

связана с хромосомными аномалиями, приводящими к дефициту сенсорного регулирования P50, и все больше данных свидетельствует о наличии нейрокогнитивных нарушений, связанных с дисрегуляцией вовлеченных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, по крайней мере, у подгруппы больных шизофренией; никотин благоприятно воздействует на такие нарушения в краткосрочной перспективе, однако его продолжительное использование все равно приводит к пагубным последствиям (Depp et al., 2015; Mackowick et al., 2014; Pal and Balhara, 2016).

Независимо от того, чем вызвано интенсивное потребление никотина у пациентов с психическими заболеваниями — общими механизмами развития болезни, интуитивными попытками самолечения или влиянием окружения — основная группа данных поддерживает отказ от никотина у таких пациентов как важнейшую цель общественного здравоохранения. Одни курильщики пытаются избавиться от своей привычки, постепенно снижая уровень потребляемого никотина при помощи электронных сигарет, что в конечном счете позволяет им полностью отказаться от курения; некоторые исследования поддерживают подобную стратегию (Bullen et al., 2013). Однако другие так и продолжают курить. На самом деле многие никотинозависимые люди начинают совмещать курение традиционных сигарет с «вейпингом» электронных. Недавно Центры по контролю и профилактике заболеваний (2020) выступили с заявлением об угрожающем уровне вейпинга среди молодежи без намерения снизить количество потребляемого никотина. Нужно объяснить пациентам, что электронные сигареты могут оказаться не безопаснее обычных, и к моменту написания этого текста они уже запрещены по меньшей мере в 10 штатах страны до тех пор, пока FDA не определится с безопасностью и контролем этих устройств. Они все еще содержат токсические вещества и не относятся к средствам для отказа от курения; кроме того, по недавним подсчетам, в США было зафиксировано более 2700 случаев госпитализации в связи с травмами легких, вызванными использованием электронных сигарет или вейпов, и 64 смерти (Центры по контролю и профилактике заболеваний, 2020; Grana et al., 2014).

В жидкостях для вейпинга особенно вредны ароматизаторы (включая бензальдегид и ванилин), которые либо непосредственно относятся к альдегидам, либо распадаются до них и несут риск токсичного воздействия при вдыхании, хотя при приеме внутрь безопасны (Behar et al., 2014, 2016; Khlystov and Samburova, 2016; Kosmider et al., 2016; Tierney et al., 2015). Необходимо поделиться с пациентами этими опасениями и посоветовать отказаться от электронных сигарет, пока не появится больше данных об их влиянии на работу легких и здоровье в целом. Пациентам старше 21 года, решившим не бросать вейпинг, следует настоятельно порекомендовать полностью исключить ароматизаторы с содержанием альдегидов.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Им также следует обсудить вопрос токсичности с поставщиком, у которого они покупают жидкости, и поискать другого, если не смогли получить эту информацию по первому требованию.

У остальных методов отказа от никотина могут быть свои психофармакологические нюансы (Aubin et al., 2012). Бупропион (см. главу 7) хорошо зарекомендовал себя как средство для прекращения курения, однако, несмотря на возможную пользу, он все же остается антидепрессантом, который нельзя использовать, если этот класс препаратов может усугубить симптомы текущих расстройств, например биполярного, или сочетать с другими антидепрессантами (Giasson-Gariépy and Jutras-Aswad, 2013). Ожидаемо, что реакция зависит от дозы; 300 мг/день эффективнее, чем 150 мг/день, хотя какой-то эффект оказывают даже более низкие дозы (Hurt et al., 1997).

Данные, подтверждающие эффективность варениклина при отказе от потребления никотина, выглядят убедительно, однако в ранних исследованиях сообщали об ухудшении симптомов у пациентов, получающих психиатрическую помощь (Freedman, 2007; Kohen and Kremen, 2007; Popkin, 2008), поэтому правительства США и Великобритании призвали использовать этот препарат с осторожностью. В последующих исследованиях разной степени качества привели надежные доказательства его эффективности, а опасения остались незначительными. В самом скрупулезном на сегодняшний день метаанализе этих исследований не обнаружили повышенного риска суицида, суицидального мышления или депрессии, однако подтвердили рост показателей бессонницы и аномальных сновидений (Thomas et al., 2015). Если пациент и его семья хотели бы начать с варениклина, разумно подробно все обсудить и взвесить, а после старта курса вести тщательное наблюдение.

Снижение уровня никотина при помощи трансдермальных никотиновых пластырей, судя по всему, относительно безопасное, хорошо переносимое и эффективное средство для замотивированных пациентов (Greenland et al., 1998). Вначале обеспокоенность вызывали сообщения о внезапной смерти от курения одновременно с ношением пластыря, однако последующие исследования показали, что применение в рекомендованном формате — исключив курение с пластырем — не несет дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему (Benowitz et al., 2018; Kimmel et al., 2001). Период полувыведения никотина равен 2 ч. Для перестраховки попросите пациентов после употребления никотина в любой форме подождать 2 ч и только потом наклеивать пластырь, сняв его перед новым приемом никотина, после которого следует выдержать те же 2 ч. Напомните пациентам, что их цель — вместо употребления любого другого никотина круглосуточно использовать трансдермальный пластырь. Пластыри доступны в разных дозировках — 21, 14 и 7 мг. В испытаниях пластырей с более высокими

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

дозировками, где участвовали пациенты, выкуривающие более 20 сигарет в день, пока не удалось продемонстрировать ни их безопасность, ни большую эффективность, хотя это во многом объясняется слабым дизайном исследования (Brokowski et al., 2014).

Предложите пациентам выбрать подходящую начальную дозировку для ежедневного применения: 21 мг при 20 и более сигарет в день, 14 мг — для 10–19 сигарет и 7 мг — если их число меньше 10. Пластырь нужно носить ежедневно в течение 28–42 дней, затем поменять режим дозирования на схему с более низкими дозами и соблюдать ее 28–42 дня и в итоге спуститься до минимальной дозировки, придерживаясь ее еще 14–42 дней. Опять же, при биполярном расстройстве и других аффективных нарушениях лучше снижать дозу намного медленнее. Чтобы уменьшить раздражение кожи, можно каждый день менять место наклеивания пластыря.

Эффективными были признаны все формы никотинозаместительной терапии [например, в виде жвачки, назального спрея, леденцов (Wadgave and Nagesh, 2016)], однако у замотивированных пациентов пластырь как значимая точка в борьбе с курением часто позволяет добиться хороших результатов. В нескольких исследованиях, где изучали сочетание пластырей с упомянутыми вспомогательными кратковременными заменителями никотина, признали эту меру действенной и безопасной (Shah et al., 2008); тем не менее учитывайте состояние здоровья каждого пациента и общий объем потребляемого им никотина. Назначение варениклина или бупропиона одновременно с никотиновым пластырем не несет такого же риска.

ИТОГИ

Бесполезными могут оказаться даже лучшие психофармакологические меры, безуспешно пытаясь пробиться сквозь плохой сон, аномальный вес или употребление алкоголя, стимуляторов, никотина и наркотиков. Важно прояснить эти моменты до начала медикаментозной терапии: это поможет не только обезопасить пациентов от нежелательных последствий лечения, но и улучшить общее состояние, а также научить их более ответственно относиться к своему здоровью в долгосрочной перспективе.

Поставьте с пациентами цель спать по 8–8,5 ч в темное время суток и расскажите им о правильной гигиене сна. Здоровой физической активностью можно скорее дополнить, но не заменить лечение, и только при грамотном прогрессивном тренировочном режиме. Чтобы пациенты смогли корректировать свой вес при помощи рационального подхода к питанию, используйте диетические калькуляторы, показав, что 500 г массы тела эквивалентны 3500 ккал, и назначив целью ИМТ в 18,5–24,9, не забыв об упомянутых ранее исключениях. В идеале на время медикаментозной терапии пациенты

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

должны отказаться от алкоголя, а первоначальный диагноз, особенно в случае расстройств настроения, следует ставить не раньше чем спустя две недели воздержания. Каннабис может влиять на симптомы и лечение, поэтому его необходимо исключить, сделав поправку на крайне длительный период элиминации. Лечение расстройств, связанных с употреблением ПАВ, должно включать безопасное снижение дозы вещества или детоксикацию в зависимости от показаний. По возможности перед подтверждением других диагнозов или старта терапии разумно, если есть возможность, сначала остановить злоупотребление и только потом приступать к подтверждению диагнозов или лечению остальных расстройств.

Вычислите все употребляемые пациентом стимуляторы, как разрешенные, так и незаконные, потому что они могут негативно воздействовать на симптомы и лечение или входить в состав других рецептурных или безрецептурных средств. Узнайте об отношениях пациентов с кофеином и расскажите им о пищевых продуктах, в которых он часто встречается. При определенных диагнозах или препаратах кофеин может повлиять на исход и переносимость и практически всегда в какой-то мере затрагивает сон. В декофеинизированных продуктах все еще остается какой-то объем кофеина; в продуктах без кофеина его нет. Пациенты, получающие психиатрическую помощь, в два раза чаще курят никотинсодержащие средства, чем население в целом, что в конечном счете приводит к неприятным последствиям. Безопасность вейпинга все еще остается под вопросом, а жидкости с бензальдегидом и ванилином токсичны при вдыхании. Полезным методом для отказа от курения и борьбы с синдромом отмены могут, в частности, стать никотиновые пластыри, если правильно их использовать.

Учитывая все эти аспекты, можно увеличить шансы на устойчивый результат любой успешной фармакотерапии. Задача рационального психофармаколога — установить с пациентом здоровый терапевтический альянс, вдохновляющий на изменения образа жизни и поддерживающий начинания пациента.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обязательный пункт в назначениях — грамотная гигиена сна.
- Постепенно нарастающая физическая нагрузка может дополнить, но не заменить показанное психофармакологическое лечение.
- Обучите пациентов простым расчетам для коррекции своего веса.
- Беспрепятственный прием стимуляторов, как рецептурных, так и безрецептурных, может привести к неэффективности лечения.
- Употребление алкоголя и рекреационных наркотиков может скомпрометировать диагноз и успех терапии.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- В долгосрочной перспективе на симптомы и побочные эффекты может повлиять любая форма никотина, поэтому лучше не употреблять его ни в каком виде.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Отметьте верное утверждение:
   а) посменная работа не влияет на психическое и физическое здоровье;
   б) пациенты могут легко наверстать недостаток сна, поспав дольше в выходные;
   в) спать лучше в теплой комнате;
   г) дневной сон способствует здоровой гигиене сна.
2. Физические упражнения:
   а) не следует выполнять в последние три часа перед сном;
   б) могут спровоцировать развитие тревожности при неграмотно спланированной нагрузке или акклиматизации;
   в) могут способствовать улучшениям при большой депрессии, обусловленным генетически;
   г) все варианты из перечисленных.
3. ИМТ (отметьте все вариаиты из перечисленных):
   а) может завышать процент жировой ткани у спортсменов-экстремалов, беременных и бодибилдеров;
   б) достоверен у пациентов с расстройствами пищевого поведения;
   в) может занижать процент жира у пожилых пациентов;
   г) достоверен у детей в исходном варианте.
4. Отметьте верное утверждение (все подходящие варианты):
   а) одна стандартная порция коктейля, пива или один 240 мл бокал вина содержат около 30 мл алкоголя;
   б) заявления о пользе каннабиса при психических, онтогенетических и нейродегенеративных расстройствах малообоснованны;
   в) каннабис накапливается в клетках жировой ткани и высвобождается спустя 12 мес;
   г) период полувыведения 3,4-метилэнедиоксиметамфетамина равен 4 ч.
5. Кофеин (отметьте все подходящие варианты):
   а) под действием флувоксамина и верапамила его уровень в сыворотке крови повышается;
   б) отличается низким содержанием в зеленых и травяных чаях;
   в) может спровоцировать симптомы тревожного и биполярного расстройства;
   г) в кофе играет центральную роль в ингибировании агрегации β-амилоида или τ-белка, связанного с развитием деменции.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

6. Какой из следующих вариантов можно назвать оправданной фармакологической мерой в лечении никотиновой зависимости (отметьте все подходящие):
   а) постепенное снижение уровня никотина при помощи трансдермальных никотиновых пластырей, так как пациенты не курят, пока носят их;
   б) никотиновые трансдермальные пластыри с варениклином или бупропионом;
   в) монотерапия варениклином;
   г) монотерапия бупропионом.

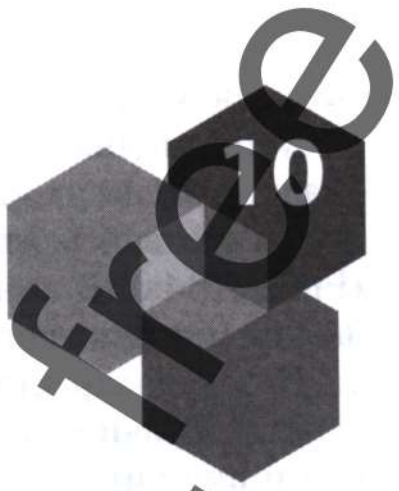
ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациент приходит с жалобой на сильную социальную тревожность, с которой он пытался справиться при помощи алкоголя и каннабиса, чтобы хоть как-то общаться с другими людьми. Какие шаги вы предпримете, чтобы подтвердить диагноз и оценить вероятность развития расстройств, связанных с употреблением ПАВ? Составьте планы лечения, которые могли бы заменить эти средства безопасными и эффективными препаратами для устранения его симптомов. Как бы вы подошли к отказу от алкоголя и каннабиса?
2. Ваша пациентка с биполярным расстройством серьезно настроена следить за своим здоровьем. Она принимает назначенные препараты, ложится спать до полуночи, однако каждое утро встает в 6 ч, чтобы успеть пробежать почти 5 км. Она сократила потребление кофеина, но полностью от него не отказалась, а также принимает растительные добавки с женьшенем, будучи твердо уверенной в его полезных свойствах. Хотя за последние 24 мес у нее не было маниакальных или тяжелых депрессивных эпизодов, она переживает легкие периоды депрессии и гипомании, которые вам не удается полностью взять под контроль при помощи фармакотерапии. Активировав все свои познания в области медицины и психофармакологии, расскажите, что бы вы рекомендовали изменить в ее образе жизни? Как бы использовали ваш терапевтический альянс, чтобы добиться большего прогресса в контроле симптомов?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



ПРИМЕНЕНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на то что книга посвящена фармакотерапии, при планировании лечения вам пригодятся знания о конкурирующих и дополнительных соматических методиках. В этой главе мы рассмотрим пять разновидностей, отобранных с учетом их пользы, популярности или перспектив. Как и в случае с лекарствами, при выборе методики следует руководствоваться результатами РКИ, а не теоретическими данными.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ

Сегодня мы считаем ЭСТ единственной в своем роде, тем не менее история судорожного лечения началась еще до того, как люди стали использовать электричество. В начале XX в. в результате ошибочных наблюдений пришли к выводу, что у пациентов с эпилепсией реже развивается шизофрения (что еще раз подтверждает, как сложно реализовывать принципы доказательной медицины). Заключив, что судороги защищают таких пациентов от психоза, врачи начали намеренно вызывать припадки у больных шизофренией, чаще всего используя вещества вроде камфоры или пентилентетразола (Cooper and Fink, 2014). В 1938 г. поняли, что с помощью электричества судороги получить намного проще (Faedda et al., 2010). Этот способ прижился, однако до 1960-х в практике все еще при-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

менялся метод лечения гипогликемическими судорогами, вызванными инсулином (Brannon and Graham, 1955). Некоторые доктора даже настаивали, что, по их наблюдениям, «инсулиновый шок» эффективнее ЭСТ, хоть и считалось, что пользу приносят сами судороги, а не их катализатор (Fink, 2014a). В конечном счете ЭСТ заменила инсулин и другие химические методы из практических соображений (Van Mensvoort et al., 2012).

Помимо характера судорожного лечения, изменились и показания к нему. Врачи быстро поняли, что такая терапия обычно неэффективна ни при шизофрении в том виде, в каком ее тогда определяли, ни при меланхолии (депрессии). Это стало известно за несколько десятилетий до того, как придумали первые препараты против расстройств настроения. Судорожные методики, в итоге ограничившиеся ЭСТ, превратились в «золотой стандарт» лечения аффективных расстройств, включая депрессию (уни- и биполярную), манию и смешанные биполярные состояния (Kellner et al., 2015; UK ECT Review Group, 2003). Наконец, современные данные также подтвердили, что ЭСТ может усиливать эффект фармакотерапии при устойчивом к лечению психозе (Sanghani et al., 2018).

В середине и конце XX в. можно было наблюдать поэтапные улучшения в назначении и использовании ЭСТ: например, чтобы избежать перелома конечностей во время тяжелых двигательных конвульсий, бывших частым побочным эффектом, стали вызывать кратковременный паралич; для профилактики эмоционального стресса от паралича начали давать седативные средства короткого действия; до лечения теперь назначают атропин, чтобы во время процедуры снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему; поменяли расположение электродов с одностороннего на двустороннее, чтобы при лучшей переносимости добиться большего эффекта; стали вести электроэнцефалографический мониторинг для подтверждения и количественной оценки активности судорог у парализованного пациента; ввели короткоимпульсную волновую технологию, которая во многом заменила устройства на основе синусоидальных волн постоянного напряжения и постоянства энергии, таким образом сократив побочные эффекты когнитивного характера (Gálvez et al., 2017; Leiknes et al., 2012; Squire and Zouzounis, 1986). Как ни странно, научно обоснованные рекомендации по дозированию ЭСТ, в частности касающиеся продолжительности воздействия, появились только во второй половине XX в.

К ЭСТ, как и к антидепрессантам до появления СИОЗС (см. главу 7, параграф «Препараты для лечения большой депрессии»), прибегали при обострениях и прекращали лечение до следующего рецидива аффективных симптомов (которые обычно носили рекуррентный, или цикличный, характер). Согласно исследованию, начатому в 1990-х годах,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

состояние чаще возвращалось при прекращении терапии, поэтому протоколы усовершенствовали (Bourgon and Kellner, 2000). В итоге ЭСТ разделили на 3 фазы: острую, продолженную и поддерживающую. Изначально продолженная фаза проводилась в первые несколько месяцев после интенсивного лечения острого состояния, а поддерживающая относилась к более длительным периодам. Такое различие оставалось произвольным, поэтому большинство современных авторов любую терапию после острой фазы обозначают термином «продолженная ЭСТ». Получив доказательства эффективности продолженной ЭСТ, врачи разработали клиническую стратегию: 5–10 кратковременных процедур в течение 2–3 нед с постепенным увеличением интервала между воздействиями до возобновления симптомов. Индивидуальную частоту процедур определяли по максимальному периоду без рецидивов: кому-то требовались визиты раз в неделю, кому-то — раз в две недели, месяц, квартал и так далее. Продолженная ЭСТ намного действеннее предыдущего подхода, хотя, добавив к этому фиксированному режиму дополнительные симптоматические процедуры, например основанную на алгоритмах продолженную ЭСТ с частотой, определяемой по симптомам (Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT — STABLE), можно добиться даже большего прогресса (Fink, 2014b; Gagné et al., 2000; Kellner et al., 2006, 2015; Lisanby et al., 2008; Petrides et al., 1994).

Многие пациенты приходят на ЭСТ, потому что им не помогли лекарства. В большей части литературных источников рекомендуется продолжать курс тех самых «неудачных» препаратов во время и после ЭСТ, хотя не вполне ясно обоснование такого подхода (Sackeim et al., 1990). Судя по всему, профилактическая медикаментозная монотерапия после ЭСТ так же эффективна, как и продолженная ЭСТ, однако лучший результат можно получить при сочетании обоих видов лечения (Gagné et al., 2000; Jelovac et al., 2013; Kellner et al., 2016). Высказывались опасения по поводу токсичности сочетания ЭСТ с препаратами вроде лития и ИМАО. Стимуляторы могут увеличивать продолжительность судорог и усиливать риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как антиконвульсанты способны подавлять те самые припадки, действие которых считается лечебным (Naguib and Koorn, 2002).

ЭСТ никогда не сдавала позиций самого быстрого, дешевого и безопасного метода лечения аффективных расстройств, однако многие пациенты и их семьи находят эту идею неприятной, а некоторые — просто отвратительной. Возможно, свой вклад внес кинематограф: например, в фильме «Пролетая над гнездом кукушки» 1975 г. (в 1976-м получил «Оскар» в номинации «Лучший фильм»), помимо всего прочего, перепутали эффекты ЭСТ (изображенной неточно) с последствиями психохирургии (McDonald

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

and Walter, 2009; Sienaert, 2016). Термины «шоковое лечение/шоковая терапия» стигматизированы в популярной культуре; кроме того, пациентов отпугивают устоявшиеся заблуждения о том, что кратковременный делирий и амнезия, вызванные лечением, приведут к долгосрочным нарушениям памяти (Brus et al., 2017; Semkovska and McLoughlin, 2010).

Таким образом, хотя к ЭСТ по всему миру относятся по-разному, часто ее используют лишь в качестве неотложной меры, когда необходим быстрый эффект — например, при кататонии, устойчивой к лечению мании и депрессии, при которой пациент отказывается от еды и питья. Также можно рассмотреть вариант ЭСТ после провала двух или более медикаментозных схем (Leiknes et al., 2012). Во многих странах и регионах техникой проведения ЭСТ будут владеть лишь немногие психиатры, предлагая ее отдельной группе пациентов, нуждающихся именно в такой помощи, тем самым поддерживая актуальность своих навыков, а также обеспечивая профессионализм персонала и должное качество услуг в соответствии со стандартами.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Хоть ЭСТ и была признана эффективной, неудобство ее применения вынудило ученых искать альтернативные соматические методики лечения, которые при равной пользе и безопасности были бы проще в проведении. В 1980-х появилась ТМС (Barker et al., 1985). Ее суть состоит в том, чтобы посредством магнитных полей воздействовать на отдельные нейронные цепи коры головного мозга. Тогда как однократные процедуры могут выступить в качестве исследовательского инструмента, помогая локализовать мозговые функции и установить причинно-следственную связь, множественные стимуляции используются в клинических целях.

В отличие от ЭСТ, для ТМС не нужно ложиться в больницу или принимать какие-либо препараты. Лечение можно проводить прямо в кабинете врача, конечно, если арендовать или приобрести дорогостоящее оборудование. Как правило, сеансы проводятся 5 раз в неделю в течение 3–6 нед. Как и в случае ЭСТ, чаще всего к ТМС обращаются при отсутствии должного ответа на медикаментозное лечение большой депрессии. Ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС) также можно использовать скорее как дополнение к лекарствам, не оказавшим ожидаемого эффекта, чем в качестве замены фармакотерапии. В 2008 г. FDA одобрила рТМС для лечения большой депрессии у пациентов, не ответивших на один и более пробных медикаментозных курсов, в основном

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

опираясь на данные исследования 2007 г. (O'Reardon et al., 2007). рТМС действительно выглядит безопасной методикой, хотя может спровоцировать судороги и манию. Среди побочных эффектов чаще всего выделяют обмороки, головные боли, а также боли в области головы, шеи и лица (Rossi et al., 2009).

В целом рТМС выглядит перспективно, однако ее ахиллесова пята — подтверждение эффективности. В том числе сложности вызывают определение стандартов мощности стимуляции (стимуляция, высокая частота ⩾10 Гц; подавление, низкая частота ⩽1 Гц), выбор локализации и назначение длительности терапии. В большинстве исследований, основывавшихся на теории асимметрии префронтальной коры (Liu et al., 2016; Mayberg, 2003), применяли «двустороннюю» рТМС: при помощи высокочастотной и низкочастотной рТМС воздействовали на левую и правую области дорсолатеральной префронтальной коры соответственно. Более современные подходы предлагают разные решения: θ-вспышки для непрерывной стимуляции правой части дорсолатеральной префронтальной коры одновременно с прерывистой стимуляцией левой ее части; глубокую ТМС, ускоренную высокочастотную рТМС, когда в день осуществляется от четырех сеансов высокочастотной рТМС; праймирующую низкочастотную рТМС, где высокочастотную стимуляцию проводят до низкочастотной.

Качество предыдущих исследований и уровень продемонстрированной в них клинической пользы оставляли желать лучшего (Brunoni и Fregni 2011), поэтому ученые провели РКИ, усовершенствовав методологию (George et al., 2010). В этом исследовании оценивали ежедневную высокоинтенсивную стимуляцию левой префронтальной области (120% от моторного порога) с большим числом импульсов (3000 стимулов за сеанс), локализацией, выбранной при помощи магнитно-резонансной томографии в сравнении с активными плацебо-контролируемыми условиями (имитация процедуры без фактического лечения позволяет добиться двойного ослепления). В предыдущих испытаниях изучали более слабые воздействия, как правило, в течение всего двух недель лечения. Согласно протоколу George et al. (2010), у респондентов с очевидным ответом лечение можно было продолжать в открытом режиме. К сожалению, из-за дизайна исследование оказалось недостаточно убедительным, а доля пациентов, вышедших в ремиссию после полного завершения курса, не представляла клинической значимости. Несмотря на то что значимость продемонстрировали *все* респондеры и пациенты с ремиссией, спустя три недели лечения количество людей в обеих группах оказалось ничтожно мало. Еще 30% отреагировали на терапию в течение дополнительных двух недель открытых испытаний, что соотносится с данными ре-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

гистрационного исследования для FDA, в котором улучшения наблюдали спустя 4–6 нед (O'Reardon et al., 2007). Согласно сетевому метаанализу (см. главу 2), двусторонняя рТМС, праймирующая ТМС и стимуляция θ-вспышками обладают сопоставимыми сравнительными безопасностью и эффективностью. В небольшом числе исследований, посвященным глубокой рТМС, ускоренной рТМС и синхронизированной рТМС, их эффективность не превосходила плацебо (Brunoni et al., 2017).

Как выяснилось, большинство ответивших на терапию пациентов в упомянутых РКИ хорошо реагировали на антидепрессанты. Лечение большой депрессии при помощи ТМС обходится очень дорого — часто это стоит около 12 000$, которые страховка обычно не покрывает. С учетом слабого лечебного эффекта, который пока удалось пронаблюдать (NNT=10–12; см. главу 2), врачу и пациенту следует оценить все данные и вместе решить, стоит ли игра свеч при наличии других вариантов.

ТМС не миновала участь большинства методик, и ею пытаются лечить буквально все, включая невропатические и фантомные боли конечностей, посттравматические стрессовые расстройства, деменцию, легкие когнитивные нарушения, инсульт, зависимость от ПАВ и ОКР. Тем не менее данных в пользу таких показаний к использованию ТМС пока недостаточно.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ

Транскраниальная стимуляция постоянным током — еще один неинвазивный метод лечения. Аналогично ТМС с ее помощью воздействуют на дорсолатеральную префронтальную кору и стараются прийти к нейропластичности путем структурной и функциональной реорганизации нейронных цепей, однако в случае транскраниальной стимуляции постоянным током слабый электрический ток подается непосредственно на кожу головы (Kuo et al., 2017). Транскраниальная стимуляция постоянным током не запускает синхронизированные потенциалы действия, однако смягчает спонтанную нейрональную активность, изменяя порог спонтанных разрядов (Woods et al., 2016). К сожалению, пока данные говорят только о возможной эффективности при поддающейся лечению большой депрессии (Lefaucheur et al., 2017). Некоторые исследования показали умеренные улучшения при биполярной депрессии, однако, как и в случае с ТМС, у таких пациентов транскраниальная стимуляция постоянным током также может спровоцировать манию (Dondé et al., 2017).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА

В истории психиатрии психохирургия является своего рода двусмысленным, а то и вовсе темным пятном. За редкими исключениями вроде цингулотомии и капсулотомии при ОКР, практикующие врачи, как правило, не признают эту методику (Lapidus et al., 2013; Staudt et al., 2019).

Хирургическое вмешательство приносит статичный результат, поэтому потенциально обратимые оперативные процедуры, которые можно было бы изучать и проводить с меньшими необратимыми последствиями, встретили с растущим ажиотажем. К одной из современных разработок в этом направлении относится глубокая стимуляция мозга, которую для нужд психиатрии впервые применили в 1955 г. (Heath et al., 1955) и с тех пор использовали при двигательных расстройствах вроде болезни Паркинсона.

Для проведения глубокой стимуляции мозга в определенные структуры мозга имплантируют электроды, после чего проводят микроэлектродное картирование и интраоперационную стимуляцию. Спустя 1–2 нед подкожно ниже ключицы или в абдоминальную область пациента помещают батарею и генератор импульсов, а еще через 2–4 нед при помощи телеметрического программирования осуществляют электрическую стимуляцию (Williams and Okun, 2013). Глубокая стимуляция мозга — это нейромодулирующая методика, поэтому в зависимости от локализации и частоты тока она может оказывать различные эффекты: подавлять или возбуждать нейрональные элементы или приводить их к новому балансу (Hamani et al., 2017). Остается определить, какие именно интервенции точно приведут к облегчению симптомов (Graat et al., 2017), и разработать новые методики, включая фракцирование тока вдоль мультиполярных выводов, селективное управление током и адаптивную стимуляцию с замкнутым контуром, которые позволят проводить стимуляцию только при необходимости (Hariz, 2014).

Глубокую стимуляцию мозга изучали как средство для борьбы с большой депрессией, зависимостью, синдромом Туретта, шизофренией, нервной анорексией и ОКР, но в США ее пока можно применять только для лечения ОКР — по программе гуманитарного использования в исключительных случаях. Исследования этой методики не контролируются, выборки ограничены в размерах, а локализации стимулов значительно разнятся. В зависимости от места стимуляции возможны разные нежелательные явления: тошнота, гипомания, психоз, косоглазие и помутнение зрения в дополнение к рискам, которые несет нейрохирургическое вмешательство. Однако нехирургические риски должна устранить корректировка стимула. Стоимость глубокой стимуляции мозга превышает 200 000$, которые не покрываются страховкой. Даже потерпев неудачу с психотерапевтическим и медикаментозным лечением, важно помнить,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

что глубокая стимуляция мозга все еще считается экспериментальным методом, чье применение ограничивается клиническими исследованиями, проводимыми междисциплинарной командой (Naesström et al., 2016).

СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

При всем многообразии лечебных методик некоторые пациенты не отреагируют ни на психотерапию, ни на фармакотерапию, ни на соматические техники. Стимуляцию блуждающего нерва, применявшуюся для лечения эпилепсии в середине 1990-х годов, сочли полезным исследовательским инструментом и действенным способом борьбы с большой депрессией в открытых и натуралистических испытаниях, особенно у пациентов, устойчивых к различным типам лечения (George et al., 2000; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000). Превосходство лечения над плацебо-условиями отметили только при длительной терапии (George et al., 2000; Nahas et al., 2005; Rush et al., 2000). Хотя у пациентов с устойчивыми к другому лечению заболеваниями, особенно после 8 и более смен терапевтических подходов или резистентности к ЭСТ, реакция на методику и выход в ремиссию выглядят поразительно, достижения эффекта часто необходимо ждать минимум полгода с усилением реакции в течение последующих 5 лет, как видно из проспективных реестров (Aaronson et al., 2017; Rush et al., 2005b).

В грудную клетку пациента имплантируют программируемый генератор импульсов и связывают его с электродами, прикрепленными к левому блуждающему (X черепному) нерву в области шеи. Спустя 2 нед начинают стимуляцию с интенсивностью 0,25 мА, длительностью импульса 500 мкс и частотой 20 или 30 Гц продолжительностью 30 с каждые 5 мин. Ориентируясь на переносимость, силу стимула можно увеличивать с шагом в 0,25 мА, при этом чаще всего доходят до 0,5–1,5 мА. Программируют устройство в кабинете врача при помощи компьютера или мобильного телефона и телеметрического передатчика, а корректировать настройки можно раз в неделю или несколько недель — в зависимости от клинической потребности. Помимо рисков, вызванных хирургическим вмешательством, стимуляция блуждающего нерва может привести к другим побочным эффектам, например спровоцировать переход в манию (3,3% в одном отчете), а также вызвать небольшие изменения голоса и охриплость (55%), кашель (17%) или одышку (15%), особенно при нагрузках, — все они зависят от силы стимула и обычно обратимы (Sackeim et al., 2001; Salloum et al., 2017). Среди других нежелательных явлений можно выделить головную боль (22%), боль в шее (17%), дисфагию (20%) и болевые ощущения (15%) (Sackeim et al., 2001; Salloum et al., 2017).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Так как стимуляция блуждающего нерва предполагает хирургическое вмешательство, ее стоимость превышает 45 000$ без учета текущих издержек. В 2005 г. FDA признала методику, однако в 2007 г. Medicare отказалась одобрять ее для лечения большой депрессии, поэтому в США она практически не подлежит страховому возмещению, что существенно препятствует ее использованию. В 2019 г. это решение пересмотрели, и сейчас ученые начали крупные исследования ее эффективности (Aaronson and Suppes, 2020). Также разрабатывается неинвазивная техника стимуляции блуждающего нерва, которая, возможно, позволит существенно сократить затраты на такой тип лечения (Ben-Menachem et al., 2015; Bremner and Rapaport, 2017). Если удастся подтвердить эффективность неинвазивной формы, стимуляция блуждающего нерва может стать чем-то большим, чем просто очень дорогой последний шанс для пациентов с наиболее устойчивыми к терапии аффективными расстройствами.

ИТОГИ

Существуют соматические методы лечения, которые могут конкурировать с фармакотерапией или дополнять ее. ЭСТ — ранняя техника лечения аффективных расстройств, которая считается «золотым стандартом». Разработанные в последние несколько десятилетий протоколы, эффективные с позиций доказательной медицины, помогли определить лучшие методики для получения устойчивой реакции на это безопасное, распространенное сегодня лечение. рТМС все еще находится на раннем этапе разработки, и специалисты ищут лучшие техники и подтверждения надлежащей эффективности. Помимо устойчивой к лечению депрессии, данных о показаниях к применению транскраниальной стимуляции постоянным током, ее разновидности недостаточно. Глубокая стимуляция мозга, хотя и используется в неврологии, считается экспериментальным психиатрическим лечением, применение которого ограничено клиническими испытаниями. Стимуляция блуждающего нерва не самый доступный метод, однако может подарить надежду пациентам с устойчивыми к лечению аффективными расстройствами, включая те, на которых не подействовала ЭСТ. Тем не менее для достижения ответа нужно ждать минимум полгода, а улучшения нарастают постепенно в течение 5 лет. Расширить применение этой методики можно при помощи создания неинвазивных методов.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Продолженная ЭСТ — безопасный и разумный выбор при лечении расстройств настроения, позволяющий быстро достичь эффекта.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- рТМС считается безопасной, хотя, судя по всему, она эффективна только у пациентов, реагирующих на антидепрессанты.
- Необходимо открыто обсуждать исключительные затраты и риски, связанные с соматическими методиками, взвешивая все за и против.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Какие из этих методик посчитали полезными для лечения устойчивого к лечению ОКР (отметьте все подходящие варианты):
   а) передняя капсулотомия;
   б) рТМС;
   в) цингулотомия;
   г) глубокая стимуляция мозга;
   д) стимуляция блуждающего нерва.
2. При помощи каких из этих методик с наибольшей вероятностью можно добиться улучшений в устойчивой к лечению большой депрессии:
   а) ЭСТ или стимуляция блуждающего нерва;
   б) транскраниальная стимуляция постоянным током или глубокая стимуляция мозга;
   в) рТМС или ЭСТ.
3. ЭСТ эффективна... (отметьте все подходящие варианты):
   а) в качестве срочной меры при депрессии, как уни-, так и биполярной;
   б) как длительное лечение в виде продолженной ЭСТ;
   в) экстренно при мании;
   г) экстренно при смешанных биполярных состояниях.
4. Какие из перечисленных соматических методик могут спровоцировать переход в манию или гипоманию у предрасположенных пациентов (отметьте все подходящие варианты):
   а) ЭСТ;
   б) рТМС;
   в) глубокая стимуляция мозга;
   г) стимуляция блуждающего нерва.
5. Какие из перечисленных соматических методик в настоящее время предполагают имплантацию (отметьте все подходящие варианты):
   а) глубокая стимуляция мозга;
   б) ЭСТ;
   в) стимуляция блуждающего нерва;
   г) рТМС.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

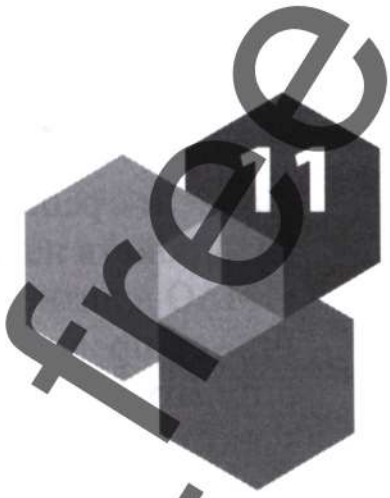
ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациент с рецидивирующей большой депрессией без сопутствующих расстройств не ответил на терапию СИОЗС, ИОЗСН, бупропионом, ИМАО и литием. Он хорошо отреагировал на 10 сеансов ЭСТ и планирует продолжить курс. Учитывая ваши знания после прочтения литературы, что бы вы порекомендовали относительно дальнейшего использования антидепрессантов?
2. Пациентке с устойчивой к лечению большой депрессией не помогли две линии препаратов, и она хочет узнать ваше мнение о рТМС. Получив ваше одобрение, муж готов взять кредит на ее лечение; она резко против ЭСТ. Как вы построите обсуждение лечебного плана?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Несмотря на то что лечение психотропными лекарственными препаратами подает все больше надежд в разрешении или облегчении целевых синдромов, их применение также сопровождается возникновением нежелательных явлений — чаще, чем хотелось бы. Хоть качество опубликованных отчетов о подобных случаях иногда вынуждает сомневаться в установленной причинно-следственной связи, а значит, и в оценках заболеваемости (Talat et al., 2013), ожидаемые нежелательные события следует иметь в виду еще до начала лечения, а не только после их проявления. Обсуждение вероятных нежелательных эффектов в самом начале работы только укрепит терапевтический альянс — так пациенты увидят глубину знаний врача, убедятся в его компетентности и оценят возможность сделать осознанный выбор. Кроме того, подготовленные пациенты чаще своевременно сообщают своему лечащему врачу о проблемах.

ОБЩАЯ ОЦЕНКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В 3-й и 12-й главах мы уже обсуждали, что на каждом посещении необходимо как минимум проводить проблемно-ориентированный обзор систем. Полный отчет, собранный во время первоначальной оценки, поможет отделить уже имеющиеся нарушения от новых явлений, которые, возможно, относятся к нежелательным. Например, если выявить любые проблемы с сексуальным влечением или половой жизнью *до* назначения курса, будет проще распознать в жалобах на состояние сексуальной сферы *во время* лечения нежелательные эффекты и понять, как их можно устранить. Узнав о нежелательном явлении, возникшем во время ле-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

чения, рациональный врач составит полную и тщательную картину этого симптома. Порядок действий зависит от тяжести и риска; возможно, до следующего планового визита пациенту потребуется еще один прием в кабинете или отделении неотложной помощи. Выясните, насколько дисциплинированно больные соблюдают ваши рекомендации, расспросив о пропущенных, неточных или лишних дозах, а также любых изменениях, связанных с маркой препарата (например, смена оригинального лекарства на дженерик и наоборот или замена одного дженерика другим; см. главу 6 «Фармакокинетика»). Поинтересуйтесь, не принимал ли пациент какой-либо новый препарат (или средство, используемое время от времени), — возможно, причина именно в нем. Например, длительный прием препарата действительно может привести к развитию сыпи, однако, скорее всего, виной тому окажется новое лекарство, назначенное другим специалистом, особенно если это антибиотик. Если период проявления нежелательного явления вызывает подозрения о взаимосвязи с приемом нового вещества, лучше попросить другого доктора пересмотреть свои назначения, а не отменять их самостоятельно. К сожалению, у врачей есть нехорошая привычка связывать все возникшие проблемы с предписаниями своих коллег, однако мы надеемся, что психофармаколог рационально и объективно подойдет к решению этого вопроса.

Убедившись, что пациенту ничего не угрожает, а нежелательное событие действительно обусловлено схемой психиатрического лечения, нужно продумать варианты решения этой задачи и обсудить их с пациентом. Если речь идет об ожидаемом явлении, о котором вы заранее предупредили пациента, а тот согласился на риск, уточните, что он все еще принимает эту ситуацию и нормально переносит свое состояние. Стоит ли польза от лечения того, чтобы мириться с нежелательным явлением и дальше? Чем вы рискуете, прекратив терапию и лишившись ее эффекта, например, если пациент лечится от психоза или суицидального мышления? Непрерывное, динамичное планирование лечения невозможно без тщательного анализа фактов и открытого обсуждения потенциальных решений (см. главы 4 и 12).

В оставшейся части главы мы рассмотрим частные случаи.

СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

Психофармакологи назначают много различных препаратов, влияющих на уровень серотонина (см. главу 7): антидепрессанты, включая ИМАО и тразодон; АВП; метамфетамин (как производное амфетамина, запрещен для применения в РФ), буспирон и некоторые препараты для снижения веса. Есть множество других средств, по-разному стимулирующих выработку серотонина: это, например, средства от кашля и простуды с кодеином,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

хлорфенирамином℘, циклобензаприном или декстрометорфаном; обезболивающие препараты, такие как фенилпиперидины (например, трамадол, метадон℘, фентанил), гидрокодон℘, меперидин℘ и оксикодон; триптаны и эрготамин для лечения мигрени; диетические добавки и предшественник серотонина L-триптофан, а также зверобой (см. главу 8) (Brown, 2010; Schenk and Wirz, 2015; Vashistha et al., 2017). Серотониновый синдром возникает из-за высокого уровня серотонина в ЦНС. Как правило, считается, что это происходит из-за совокупного эффекта двух и более препаратов, но в некоторых публикациях сообщается о случаях, вызванных единственным средством, особенно при приеме повышенных доз (Gill et al., 1999). Препараты с более длительными эффективными периодами полувыведения, например флуоксетин, могут способствовать развитию серотонинового синдрома спустя недели после отказа от них с заменой другим серотонинергическим средством. Этот синдром также могут спровоцировать ингибиторы CYP2D6 и CYP3A4, принимаемые одновременно: они повышают сывороточный уровень серотонинергических препаратов (Mitchell, 1997).

Серотониновый синдром не носит идиопатический характер, хотя есть данные, указывающие на наличие предрасполагающих к нему генетических полиморфизмов (Alusik et al., 2014). Он возникает при высоких уровнях серотонина; клинические проявления варьируют от минимальных и незаметных до тех, что могут привести к летальному исходу, поэтому очень важно, чтобы врачи в кратчайшие сроки распознавали его симптомы, так как ухудшение может наступить быстро. Для такого синдрома нет характерной клинической картины и симптоматики, однако обычно серотониновый синдром сопровождается изменением психического статуса, нейромышечными нарушениями и гиперактивностью вегетативной нервной системы. Сопутствующие колебания психического состояния часто включают ажитацию и делирий. Активность вегетативной нервной системы может проявляться в виде тахикардии, диафореза, мидриаза, тошноты, рвоты, диареи и активных кишечных шумов. Среди нейромышечных нарушений часто выделяют тремор, который нельзя назвать отличительным симптомом, и клонус, который отнесли к наиболее специфическим проявлениям: он может быть спонтанным, индуцируемым или глазным. Самыми распространенными симптомами оказались головная боль и головокружение, а за помощью пациенты чаще всего обращаются из-за нарушений походки. Нередко встречается гиперрефлексия, а также может возникнуть периферический гипертонус, который способен подавлять клонус; возможна лихорадка, однако гипертермия считается более редким явлением (Boyer and Shannon, 2005; Prakash et al., 2019).

Есть три инструмента, которые помогут вам поставить диагноз: критерий Хантера, где акцент делается на физикальных симптомах; критерий

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Штернбаха, уделяющий больше внимания изменениям психического статуса, и его пересмотренный вариант, критерий Радомского, позволяющий определить тяжесть синдрома. Выше всего ценятся критерии Хантера, к которым прибегают чаще, чем к остальным, хотя некоторые авторы призывают диагностов больше сосредоточиться на предпосылках развития серотонинового синдрома, чем на индивидуальных проявлениях или критериях (Dunkley et al., 2003; Radomski et al., 2000; Sternbach, 1991; Werneke et al., 2016). Как и всегда, свободно ориентируясь в фармакокинетике и фармакодинамике любого препарата, можно снизить риски (см. главу 6). Серотониновый синдром следует отличать от злокачественного нейролептического синдрома (обсудим позже), инфекций ЦНС, отравления антихолинергическими веществами и сепсиса (Dosi et al., 2014).

Лечение серотонинового синдрома любой тяжести начинается с отмены серотонинергических препаратов. Это необходимый шаг, после которого следует обсудить альтернативные варианты терапии, когда пациент вернется в стабильное состояние. Даже в легких случаях больных необходимо госпитализировать для обследования, поддерживающей инфузионной терапии и нормализации жизненно важных показателей. Необходимо исключить противорвотные средства (например, ондансетрон), влияющие на уровень серотонина. В тяжелых случаях необходимо поддерживать дыхание и кровообращение, а гипертермию снимать охлаждением. Возможно, пригодятся антагонисты серотонина вроде ципрогептадина. Этот алгоритм разобрали Wang et al. (2016); врачи не должны затягивать с направлением на соответствующие вмешательства.

Размышляя о назначении серотонинергического препарата, психофармаколог обязан рассказать больному о возможном серотониновом синдроме еще на этапе планирования лечения. Подготовленным пациентам будет проще обойти риск, связанный с препаратами, которые они принимают по мере необходимости, безрецептурными или выписанными другим врачом средствами (безрецептурными); кроме того, они смогут вовремя предупредить своего доктора о ранних признаках. Опять же, лучшая стратегия — быть готовым к серотониновому синдрому, так как даже слабые, неспецифические симптомы могут указать врачу и пациенту на риск ухудшения; особенно если по тем или иным причинам больной стал принимать новый серотонинергический препарат (кто бы его ни назначил).

ПОЗДНЯЯ ДИСКИНЕЗИЯ

Поздняя дискинезия (ПД) — это расстройство с поздним проявлением, характеризующееся непроизвольными движениями, которое возникает из-за блокады дофаминовых рецепторов, вызванной антипсихотически-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ми препаратами. Это важное нежелательное явление, которое не раз упоминалось на страницах этой книги (см. главу 7 «Препараты для лечения психоза», а также 3-ю и 4-ю главы). ПД очень заметна и сохраняется и после отмены вызывавшего ее средства, поэтому врачи и пациенты заинтересованы в том, чтобы максимально снизить риск ее развития.

Обычно ПД проявляется спустя 3 мес после лечения блокаторами дофаминовых рецепторов, однако может начаться и раньше. Нарушение может затронуть любую мышцу тела; сильнее всего это заметно при поражении верхних и нижних конечностей или мимических мышц — самое частое и неприятное проявление. Диафрагма редко попадает под удар. Кроме того, при резком отказе от антипсихотиков возможно развитие дискинезии отмены, даже если во время лечения ее не наблюдали; в этих случаях состояние длится недолго и проходит самостоятельно, поэтому никаких дополнительных вмешательств обычно не требуется.

От острой дистонической реакции и ЭПС (также называемого псевдопаркинсоническим побочным эффектом или лекарственным паркинсонизмом) ПД отличают время дебюта, характер течения и реакция на терапию. Острая дистоническая реакция — это острое продолжительное сокращение мышц, например судороги или спазм взора, когда глазодвигательные мышцы фиксируют глазное яблоко в верхнем положении (Solberg and Koht, 2017). Это явление приносит пациентам дискомфорт, однако быстро проходит под действием пероральных или внутримышечных антихолинергических препаратов, таких как дифенгидрамин или бензтропин℘. ЭПС имитирует болезнь Паркинсона, проявляясь тремором покоя типа «скатывания пилюль», брадикинезией, маскообразным лицом и ригидностью по типу зубчатого колеса (см. главу 7). Чаще всего его устраняют при помощи минимизации дозы (по возможности), а в случае необходимости можно обратиться к бензтропину℘, тригексифенидилу или амантадину. Вспомните, о чем говорилось в главе 7: антихолинергические побочные эффекты (например, когнитивные нарушения, сухость во рту, задержка мочи, запоры) могут вызывать неудобства, а также ухудшать симптомы ПД или повышать риск их развития. Амантадин, хотя и не усиливает ПД, способен усугубить психоз (Ward and Citrome, 2018).

Чтобы отличать болезнь Паркинсона не только от эссенциального тремора, но и от ЭПС, некоторые врачи стали проводить визуализацию переносчиков дофамина с ^{123}I-иофлупаном при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии *in vivo*. Для тестирования переносчиков дофамина от врача требуется субъективная оценка, и многим специалистам, проводящим исследование, не хватает опыта для его верной интерпретации (Brogley, 2019; Gajos et al., 2019); для пациента, которому порекомендуют прекратить прием антипсихотиков из-за неправильных вы-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

водов врача, это может оказаться весьма неприятным опытом с серьезными последствиями. Кроме того, некоторые консультации невролога по поводу двигательных побочных эффектов, вызванных нейролептиками, заканчиваются советом просто отказаться от причинно-значимого препарата. Врачам, работающим в сфере психического здоровья, желательно развивать рабочие отношения со специалистами по двигательным расстройствам, которые в полной мере будут понимать дилеммы больных, получающих психиатрическую помощь, и осознавать, что в некоторых случаях лечение необходимо продолжать, даже несмотря на побочные эффекты.

Раньше с ПД боролись при помощи отказа от препарата: иногда после кратковременного ухудшения симптомы разрешались. Был и противоположный путь: при увеличении дозы удавалось временно подавить ПД, которые потом возвращались, замыкая цикл, в котором дозы все росли, а ПД никуда не исчезала. Сегодня для минимизации ПД используют АВП и ограничивают прием антихолинергических препаратов. И хотя прекращение курса лекарственной терапии действительно может сработать, риск развития ПД свойственен всем антипсихотикам, и в конечном счете лечение придется возобновить. Некоторый успех медикаментозных методов борьбы с ПД удалось пронаблюдать лишь в последнее время. Для лечения ПД FDA одобрила как валбеназин℗, селективный ингибитор везикулярного переносчика моноаминов 2, так и деутетрабеназин℗, дейтерированную версию тетрабеназина. РКИ подтвердили облегчение симптомов, но при этом не всегда получалось добиться полной ремиссии (Cummings et al., 2018; Hauser et al., 2017; Lindenmayer et al., 2019; Müller, 2017).

Никогда, даже на короткий срок, нельзя назначать блокаторы рецепторов дофамина без подробного рассказа о рисках ПД и ее возможном переходе в хронический характер (даже с использованием новых способов борьбы) с обязательным согласием пациента. Контролировать проявление и течение ПД можно при помощи Шкалы аномальных непроизвольных движений (см. главу 7) или Шкалы экстрапирамидальных симптомов (Chouinard and Margolese, 2005; Gharabawi et al., 2005).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Злокачественный нейролептический синдром — редкое состояние (0,02–0,03%), смертность от которого составляет 5,6% (Pileggi and Cook, 2016). Хотя изначально его описали как гипертермию, сопровождающуюся мышечной ригидностью, развивающуюся спустя 72 ч после приема антипсихотика, сейчас диагностические критерии признают неоднородность

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

проявлений; с клинической точки зрения злокачественный нейролептический синдром относят к диагнозам исключения. Современные авторы предположили, что записывать злокачественный нейролептический синдром в нежелательные явления исключительно больших транквилизаторов неправильно и рискованно; к развитию этого синдрома может привести любой антагонист дофаминовых рецепторов, а также частичный антагонист арипипразол (см. главу 7 «Препараты для лечения психоза») (Belvederi Murri et al., 2015; Menon et al., 2017).

Помимо злокачественного нейролептического синдрома, при психозе может наблюдаться кататония. Это еще больше усложняет диагностику, поскольку к ранним проявлениям злокачественного нейролептического синдрома относятся изменения психического статуса, включая делирий, ступор или кому. Обычно такие нарушения сопровождаются тяжелой системной ригидностью «по типу свинцовой трубы» с возможным рабдомиолизом. Развивается гипертермия, за которой наступает дисфункция вегетативной системы (Velamoor et al., 1994). Во время дифференциальной диагностики рассматривают заболевания и инфекции ЦНС, злокачественную гипертермию, вызванную анестетиками, резкое прекращение приема агонистов дофамина, тепловой удар, серотониновый синдром, центральный антихолинергический синдром и отравление литием (Perry and Wilborn, 2012; Tse et al., 2015).

После немедленного отказа от блокаторов дофаминовых рецепторов лечение носит в первую очередь поддерживающий характер. Требуется искусственная вентиляция легких с поддержкой объемом и контролем электролитов. В качестве фармакотерапии изучали действия бромокриптина, дантролена и биперидена — особенно бромокриптина, иногда с последующим применением дантролена. В лечении использовали бензодиазепины, а также амантадин как один из вариантов, однако из-за редкости состояния еще нет РКИ, которые могли бы подтвердить результаты. Часто упоминается ЭСТ, хотя, вероятнее всего, в контексте лечения основного психиатрического состояния (Oruch et al., 2017; Pelonero et al., 1998). Как и с большинством нежелательных явлений, если пациент уже знает о возможности развития злокачественного нейролептического синдрома, то сможет вовремя на него отреагировать и получить лучший уход, если это все-таки произойдет. В таких случаях всегда показана госпитализация с неотложной помощью в отделении интенсивной терапии (Ware et al., 2018).

СУИЦИДАЛЬНОСТЬ

Профилактика суицида — важнейшее направление работы специалиста в области психического здоровья. По сравнению с больными соматическими заболеваниями и населением в целом пациенты с психическими

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нарушениями больше рискуют погибнуть от суицида, потому одна из основных целей психиатрического лечения — снизить эту вероятность (Bertolote and Fleischmann, 2002; Nordentoft et al., 2015). Как психиатрические, так и непсихиатрические пациенты, выражающие суицидальные мысли, подвергаются большему риску смерти от самоубийства, чем те, кто этого не делал (Hubers et al., 2018).

Еще на заре применения антидепрессантов врачи поняли, что глубоко меланхоличные пациенты с психомоторной заторможенностью реже демонстрируют суицидальное поведение, чем те, кому уже слегка полегчало. Поэтому дальновидные врачи всегда предупреждают о повышенном риске самоубийства в первые несколько недель лечения антидепрессантами, так как пациенты, почувствовав себя лучше, находят в себе силы вставать и заниматься делами, в списке которых может вполне оказаться суицид (Friedman and Leon, 2007). В 1990-е годы в литературе появились новые опасения, что антидепрессанты могут увеличивать риск *суицидальности* (Teicher et al., 1990), под которой понимают нечто большее, чем смерть от самоубийства или даже попытки покончить с собой. Пациенты также могут наносить намеренные самоповреждения без цели умереть, и соотношение такого поведения к смертям от суицида составило 23 (Singhal et al., 2014) и 36 (Hawton and Harriss, 2008; также см. Owens et al., 2002). В ранних публикациях использовали термин *«суицидальность»* непоследовательно, поэтому FDA поддержало исследования, призванные уточнить информацию и привести ее к единому стандарту (Posner et al., 2007). Сегодня понятие суицидальности включает попытки самоубийства наряду с подготовительными действиями, суицидальным поведением и самоповреждающим поведением неясного мотива, а в РКИ оно представлено недостаточно. В результате оценка риска снизилась (Jurek et al., 2005). В 2011 г. Центры по контролю заболеваний (Centers for Disease Control) и Национальный центр профилактики и контроля травм (National Center for Injury Control and Prevention) предложили заменить понятие «суицидальность» формулировкой «суицидальные мысли и поведение», хотя первое все равно часто используется.

В конечном счете опасения по поводу возросшей суицидальности возникли также в отношении снотворных, анксиолитиков, антипсихотиков и противосудорожных препаратов. К 2009 г. FDA потребовало снабдить предупреждениями в черной рамке 125 рецептурных препаратов, отметив, что они несут повышенный риск суицида (Lavigne et al., 2012). В 2004 г. FDA призвало с особой осторожностью использовать антидепрессанты у детей и подростков, из-за чего психотропные препараты, в частности антидепрессанты и особенно для юной категории пациентов, стали назначать реже. Однако спустя 5 лет количество рецептов на психофармакологические препараты вернулось к прежним уровням (Kafali et al., 2018).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

В РКИ суицидальность часто выступает критерием исключения, что ограничивает ее изучение (Khan et al., 2018). Тем не менее, несмотря на осторожность в интерпретации данных, ученые все же проанализировали результаты РКИ с учетом методологических ограничений вроде внутренней и внешней обоснованности. Согласно этим анализам, повышенная суицидальность, хотя и в редких случаях, наряду с эффективностью лечения, у детей и подростков была связана с активной антидепрессивной терапией. Однако в обзоре данных FDA, полученных в результате РКИ семи недавно одобренных антидепрессантов, не выявили разницы в показателях суицида и суицидальных попыток между группами лечения активными препаратами, активными препаратами сравнения и плацебо (Khan et al., 2000). Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям, антидепрессанты могут предотвращать суицидальное поведение у пациентов всех возрастов. Анализ данных продольных исследований применения флуоксетина и венлафаксина у взрослых, пожилых и юных пациентов при большой депрессии показал значительное снижение показателей суицидальности с дополнительной клинической пользой; использование флуоксетина у детей и подростков поддерживают даже результаты метаанализа РКИ. Примечательно, согласно продольным исследованиям, что иногда депрессивные симптомы у подростков облегчаются без уменьшения суицидальности, наблюдавшейся до лечения (Brent, 2016; Gibbons et al., 2012; Hetrick et al., 2012; Julious, 2013).

По мнению некоторых авторов, оценки фармакологического риска искажаются изначально высокими показателями суицидальности в популяции пациентов с психическими заболеваниями (остаточное искажение по показаниям). Вдобавок в США и разных других странах мира растет общее число самоубийств (Bertolote and Fleischmann, 2002; Curtin et al., 2016; Värnik, 2012). Во многих исследованиях не выходит грамотно исключить пациентов в смешанной или депрессивной фазе биполярного расстройства, у которых антидепрессанты могут спровоцировать рост риска суицида (Rihmer and Gonda 2013; Song et al., 2012). Кроме того, расчет риска суицида, вызванного препаратами для лечения соматических заболеваний, не увенчался успехом, хотя учитывали только смерть от самоубийства и попытки покончить с собой (Gorton et al., 2016). Подтвердить, что противосудорожные препараты могут увеличивать риск суицида, не удалось из-за неоднородности исследований и остаточного искажения (Ferrer et al., 2014; Raju Sagiraju et al., 2018).

Как сказано в главе 7, бензодиазепины, принимаемые без антидепрессантов, могут усугубить суицидальный риск. Зависимость от каких-либо веществ существенно увеличивает риск смерти от суицида; кроме того, с суицидальностью существенно коррелировали и другие факторы, не от-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

носящиеся к лечению, например высокая эмоциональная лабильность (Ducasse et al., 2017; Hallgren et al., 2017). Врачи, особенно непсихиатрического профиля, которые не расспрашивают пациента о суицидальных мыслях и поведении на каждом приеме, не могут быть уверены, что имеющиеся или усугубляющиеся во время лечения мысли и действия, связанные с самоубийством, не были свойственны пациенту еще до начала терапии. Этого легко избежать, просто сделав такой пункт частью рутинного опроса, о чем говорится в 3-й и 12-й главах.

Пока ученые пытаются больше узнать о роли лекарственных средств в формировании суицидального поведения, главный козырь остается у врачей. Об этом необходимо справляться у каждого пациента на всех без исключения встречах, а схему лечения составлять так, чтобы свести риск самоповреждений к минимуму. Прежде чем выписать рецепт, обязательно обсудите с пациентом и его семьей все предостережения FDA, однако в основе всего должен лежать персонализированный подход. Важность избавления от психопатологического синдрома перекрывает любые известные риски медикаментозного лечения, поэтому для многих пациентов самой безопасной дорогой к лучшему результату остается грамотный контроль с опорой на рекомендации из надежных литературных источников (Friedman and Leon, 2007).

ИТОГИ

Несмотря на наши успехи в клинической психофармакологии, с нежелательными явлениями все еще приходится иметь дело чаще, чем хотелось бы. Врачи должны предвосхищать такие события и обсуждать их в самом начале планирования лечения, а также при каждой новой встрече: это позволит получить полное информированное согласие пациента и научит его сообщать о малейших опасениях во время курса. Исчерпывающий задокументированный обзор состояния всех систем поможет вам отслеживать нежелательные явления на последующих посещениях. Собрав полный анамнез, можно понять, насколько дисциплинированно пациент соблюдает предписания, а также выяснить, не принимает ли он безрецептурные препараты, новые средства, выписанные другими врачами, а также любые медикаменты, требующиеся по мере необходимости.

Серотониновый синдром не носит идиопатический характер; он развивается из-за высоких уровней серотонина, обусловленных дозой, избыточным применением препаратов или межлекарственными взаимодействиями. Ничто не поможет в диагностике лучше сбора тщательного анамнеза и осознания риска. Начните с отмены любых серотонинергических средств и госпитализации для наблюдения и поддерживающей терапии. Любой антипсихотик

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

способен вызвать ПД, которая обычно носит хронический характер, несмотря на новые методы лечения, облегчающие симптомы. Она отличается от острой дистонической реакции и ЭПС и усугубляется под действием антихолинергических препаратов. Никогда, даже на короткий срок, нельзя назначать антипсихотики без подробного рассказа о рисках ПД.

Злокачественный нейролептический синдром — редкое, потенциально смертельно опасное осложнение, вызванное антагонистами дофамина; его сложно отличить от кататонии при психозе. Также его можно перепутать с серотониновым синдромом; злокачественный нейролептический синдром считается диагнозом исключения. Ему свойственны изменения когнитивного статуса, гипертермия и ригидность по типу свинцовой трубы, а неотложная помощь начинается с отказа от блокаторов дофаминовых рецепторов и госпитализации в отделение интенсивной терапии для искусственной вентиляции легких с поддержкой объемом.

Суицидальное поведение включает попытки самоубийства, подготовительные действия, суицидальные мысли, самоповреждающее поведение неясного мотива, это явление недостаточно изучено и представлено в РКИ. Формат последних не совсем подходит для изучения суицидальности, так как она выступает критерием исключения, хотя большей части имеющейся информации мы обязаны именно им. Согласно фармакоэпидемиологическим и другим продольным исследованиям, которые обычно уступают РКИ в оценках эффективности лечения, в целом антидепрессанты положительно влияют на состояние пациента, а доля случаев усиления/неэффективности лечения суицидальности мала или незначительна. Пометкой о повышении суицидальности снабжены многие препараты, однако подтверждения находятся не всегда. Необходимо всегда обсуждать суицидальное поведение с пациентами и их семьями; чтобы эффективно контролировать риск, нужно оценивать этот аспект на каждом приеме: это позволит составить персонализированный план лечения и корректировать его по мере необходимости.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Прогнозируйте нежелательные события.
- Слишком высокие уровни серотонина всегда могут спровоцировать развитие серотонинового синдрома.
- Прежде чем назначить любой антагонист дофаминового рецептора или слабый агонист, обязательно обсуждайте риск возникновения хронической ПД.
- Спрашивать о суицидальном поведении необходимо на каждой встрече с пациентом.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Пациент с шизоаффективным расстройством поступает в отделение неотложной помощи с изменением психического статуса, головной болью, головокружением, тремором, тахикардией, тошнотой и умеренной лихорадкой. Изначально наблюдался клонус, а сейчас очевиден периферический гипертонус. Он принимает литий, арипипразол и флуоксетин. Какие из следующих утверждений верные (отметьте все подходящие варианты):
   а) в дифференциальный диагноз будет входить по крайней мере отравление литием, серотониновый и злокачественный нейролептический синдром;
   б) тошноту можно снять ондансетроном;
   в) проявления больше всего соответствуют серотониновому синдрому;
   г) в течение всего периода госпитализации ему необходимо продолжать свой курс препаратов.
2. Какие из следующих утверждений ошибочны (отметьте все подходящие варианты):
   а) при кратковременном назначении антагонистов дофаминовых рецепторов, например при устойчивой к лечению депрессии, необязательно упоминать о риске развития ПД;
   б) эутимичных пациентов без жалоб не нужно специально спрашивать о проявлениях суицидальности при каждой встрече;
   в) разные дженерики одного препарата, по сути, одинаковы, так что их смену можно не отслеживать;
   г) ни одно из перечисленных.
3. По мнению FDA, суицидальное поведение включает все элементы из перечисленных, кроме:
   а) суицидальных попыток;
   б) подготовки к самоубийству;
   в) суицидальных мыслей;
   г) самоповреждающего поведения неясного мотива;
   д) недостаточной информации в РКИ;
   е) здесь нет правильного ответа.
4. На приеме вы осматриваете пациента, принимающего рисперидон, и наблюдаете брадикинезию, тремор по типу скатывания пилюль и мышечную ригидность. Если это нежелательное явление, оно больше похоже:
   а) на острую дистоническую реакцию;
   б) ЭПС;
   в) ПД;
   г) злокачественный нейролептический синдром.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

5. Какие из следующих утверждений справедливы для ПД (отметьте все подходящие варианты):
   а) можно подавить ПД, повысив дозу дофаминового антагониста, но только на время;
   б) прекращение приема антагониста дофаминовых рецепторов может вызвать кратковременный синдром отмены;
   в) несколько облегчить симптомы можно при помощи валбеназина℘ и деутетрабеназина℘;
   г) она может затронуть любую мышцу тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Ваша многолетняя пациентка с расстройством мышления, 3 года принимающая рисперидон, который стабилизирует ее состояние, недавно обратилась к незнакомому вам неврологу с жалобами на экстрапирамидальные побочные эффекты. Вы обсуждали этот вопрос на каждом приеме: дозу больше снижать нельзя, а другие антипсихотики ей не подошли. В какой-то мере подействовали антихолинергические средства, однако эффект ей не понравился. Больная рассказала, что невролог провел визуализацию переносчиков дофамина и исключил болезнь Паркинсона. Ей кажется, что врач рекомендует отказаться от антипсихотика, и она явно к этому склоняется. Что вам нужно выяснить и какие шаги предпринять, чтобы добиться лучшего из возможных исходов?
2. Вы обследуете нового пациента: он принес копию медицинской карты, с которой лечился у бывшего психиатра в другом городе. Он сообщает об аллергии на карбамазепин, литий и окскарбазепин, хотя в записях упомянут только карбамазепин. Большинство отметок о ходе лечения представлены в виде списков; каждый новый прием ознаменован минусом в графе суицидиальных мыслей; однако пациент говорит, что у него появляется желание как-то травмировать себя, но не смертельно — это происходит когда он начинает текущий курс ламотриджина. Есть ли необходимость в полной первичной оценке? Какие вопросы нужно задать, чтобы выяснить историю возможных нежелательных событий?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

РАЦИОНАЛЬНЫЙ И МЕТОДИЧНЫЙ КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Мы приступаем к последней главе этой книги, в которой обсуждали информацию: как определить, что именно нужно узнать, и сделать это (глава 3); каким образом отделить сигнал от информационного шума (главы 2 и 4); посмотрели на психофармакологические препараты и добавки с исторической точки зрения (главы 7 и 8); поговорили о коррекции образа жизни, без которой не получится достичь желаемых психофармакологических исходов (глава 9); научились узнавать нежелательные явления и справляться с ними (глава 11) и поняли, как думать рационально и конвертировать полученные данные в потенциально успешные планы лечения (главы 1, 4 и 5). Все это нужно проделывать как на этапах первоначальной оценки и планирования, так и в последующие посещения. Прежде чем вы приступите к финалу, я настоятельно рекомендую вам вернуться к 3-й главе, «Тщательная оценка», и только потом продолжить чтение. Так вы сможете не только освежить в памяти пункты, которые необходимо прояснить с пациентом, но и подготовиться к контролю планов лечения, разработанных в рамках терапевтического альянса с пациентами. Давайте же открывайте 3-ю главу. Я никуда не тороплюсь.

Готово? Замечательно. Не волнуйтесь: полностью следуя алгоритму оценки, вы научитесь легко и быстро выяснять всю необходимую информацию, что вскоре станет для вас естественным. В этой главе вы найдете контрольные списки, с которыми можно сверяться, пока в сознании не отложится каждая деталь оценки. Многие врачи выделяют на первичную амбулаторную оценку 60–90 мин (хотя в стационарных условиях может быть иначе); чуть больше информации выясняют в ходе начального

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

визита, когда терапевтический альянс только зарождается и необходимо дополнительное время, чтобы набросать план лечения. К сожалению, на последующие приемы, часто называемые медосмотрами, отводится всего 15 мин. Этого вполне достаточно, чтобы охватить всю необходимую информацию, принять рациональные решения о коррекции лечебного плана, ответить на вопросы пациента и выписать рецепт — но только когда вы заранее знаете, что нужно делать и у вас достаточно опыта. Конечно, не упускайте возможности продлить осмотр, если представится случай.

К слову, психиатры часто подходят к медосмотрам как к сеансам психодинамической психотерапии, фиксируя время начала и окончания. Разумеется, для контроля лечения и поддержания терапевтического альянса необходимо знать и учитывать подтексты переноса, контрпереноса и «отыгрывания внутрь». Однако опять же методики клинической психофармакологии и психотерапии отличаются. Поэтому клиническая модель, где прием начинается, когда удобно пациенту и врачу, а заканчивается после того, как все задачи выполнены, полностью соответствует принципам рациональной практики, и во многих обстоятельствах ею не стоит пренебрегать.

Чтобы на все пункты ушло примерно 15 мин, необходимо соблюсти два условия:

1) врач доброжелательно направляет ход интервью;
2) ключевой темой обсуждения становятся *изменения*.

Как сказано в главе 3, некоторые больные могут принять открытые вопросы за психотерапевтическое исследование. В начале сеанса справьтесь о самочувствии пациента (что часто тоже путают с простой учтивостью), а затем немедленно переходите к конкретным вопросам, если ответ на первый не помог. Никогда не считайте реплики «хорошо», «сойдет» и «нормально» точными или достаточными. Опять же, когда вы запрашиваете подробности, пациенту проще понять, что вам нужны факты и важны любые детали. Напрямую интересуясь изменениями в симптоматике, мы быстрее доберемся до ключевых особенностей, сообщающих о ходе лечения. Помните, что пометки о течении болезни должны отражать *прогресс*, а не просто повторять прошлые записи. Когда мы задаем закрытые вопросы о том, какие новшества коснулись симптомов, образа жизни, медикаментозного курса, приверженности к лечению и так далее, мы подчеркиваем, что наша главная цель — *изменения*, которые и нужно оценивать в первую очередь.

ОБЗОР СИМПТОМОВ

Во-первых, проработайте главную жалобу, которую выделили на первичном приеме, воспользовавшись стратегией WWACCH: *что, когда, как долго, предвестники, обстоятельства* и *изменения*. Проанализируйте все

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нейровегетативные симптомы: сон, аппетит, вес, память, концентрацию внимания, интерес к удовольствиям (гедония) и физическую энергию (табл. 12.1). Естественно, отрицательные изменения не менее важны, чем желаемые. В ходе оценки опирайтесь на критерии из главы 3, отмечая каждую деталь в записях о течении заболевания, чтобы к ним можно было обратиться даже спустя годы, если потребуется переосмыслить эффективность терапии. Иногда пациенты могут думать, что прежнее лечение действовало, хотя на самом деле это не так; эти сведения помогут избежать повторного назначения неудачных схем. Кроме того, при необходимости комбинированного лечения с помощью записей можно определить частичные ответы.

Таблица 12.1. Список симптомов, которые нужно проверить на последующем приеме

Внешний вид	Опрятность, одежда, зрительный контакт, двигательная активность
Ориентация	Личность, место, время, ситуация
Речь	Интонация, скорость, громкость, тональность
Сон	Количество и качество, дневная сонливость
Аппетит	
Вес	
Память	Мгновенная, кратковременная и длительная
Концентрация	Продолжительность
Тревожность	Включая избегание
Заинтересованность в удовольствиях	Включая социализацию и секс
Мотивация к повседневным делам	Например, к школе, работе, уборке, покупкам
Физическая работоспособность	Отдельно от сонливости
Настроение	Субъективное
Аффект	Объективные аффективные проявления
Раздражительность	
Мыслительный процесс	Ассоциации, скорость мышления
Содержание мыслей	Галлюцинации, иллюзии, бред
Самоповреждения	А также суицидальные мысли, планирование и намерения

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Окончание табл. 12.1

Жестокость	Включая гомицидальные мысли, планирование и намерения
Критика	Требуется совместная работа
Суждение	
Надежность	
Приверженность	

Во-вторых, определившись с объективными симптомами, переходите к субъективным, то есть настроению, тревожности, мотивации и раздражительности, подробно записывая ответы. Напоминаю: простой ответ на вопрос «Как вы?» вас не устраивает. Задайте конкретные вопросы о настроении, тревожности, социализации, сексуальном влечении и искажениях действительности.

На третьем уровне обзора симптомов остается заполнить все оставшиеся пробелы в оценке психического статуса при помощи формального опроса. Не забывайте, что данные о самоповреждениях, суицидальности и мыслях о насилии следует обновлять на каждой встрече с пациентом, независимо от того, насколько хорошо тот себя чувствует (вспомните параграф «Оценка психического статуса» в главе 3 и «Суицидальность» из главы 11). Пытался ли пациент как-либо претворить эти мысли в жизнь? Проанализируйте, какие шаги вы должны предпринять, чтобы обезопасить самого больного или окружающих. Если использовалась Краткая шкала оценки психического статуса, можно как раз повторить тестирование, хотя, если ранее не было никаких проблем с памятью, а изменения не очевидны и отрицаются самим пациентом, нет смысла каждый раз проводить формальную проверку памяти, как и давать задания на интерпретацию поговорок и оценивать суждения. Однако следует справиться о наличии галлюцинаций и бреда, если они уже не входят в главную жалобу. Помните, что галлюцинации бывают не только слуховыми или зрительными — уточните, не проявляются ли они в обонятельной или тактильной форме, так как пациенты часто оставляют их без внимания. Опять же, составьте собственное впечатление о критике, суждениях и надежности сведений, по возможности снабдив свои записи примерами.

ОБЗОР МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КУРСА

Закончив с главной жалобой и оценкой психического статуса, проанализируйте абсолютно все лекарства и добавки, употребляемые пациентом (табл. 12.2). Убедитесь, что больной действительно выполняет

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 12.2. Чек-лист обзора препаратов, нежелательных событий и образа жизни для последующих приемов

Принимаемые препараты	Включая средства для лечения соматических заболеваний, безрецептурные лекарства и те, что используются по мере необходимости
Принимаемые добавки	
Новые препараты	
Прекращение курса препаратов	Причина
Смена производителя	Какой препарат заменили дженериком (и наоборот) с указанием дат
Смена дозы	Даты и причины
Побочные эффекты	Тяжесть, период
Нежелательные события	Тяжесть, период, лечение
Алкоголь	Количество
Никотин	Форма, количество
Кофеин	Любые источники, включая шоколад, плюс количество
Психоактивные вещества	Разрешенные и незаконные, рекреационные и используемые для самолечения

ваши предписания, включая рекомендованные вами дозировки. Узнайте, насколько дисциплинированно он придерживается курса, а если комплаентность далека от идеала, выясните почему. В частности, спросите, использует ли пациент какие-либо новые препараты или добавки, не отказался ли от старых, а также поинтересуйтесь изменениями схемы с подачи других специалистов, какой бы ни была причина. Прямо спросите о любых сменах производителей, что с большой вероятностью может сказаться на биодоступности препаратов, выписываемых вами или вашими коллегами (см. главу 6 «Фармакокинетика»), поскольку такие новшества способны повлиять на сывороточные уровни и переносимость ваших назначений посредством межлекарственных взаимодействий. При необходимости просите пациентов брать флаконы из-под лекарств с собой, чтобы вы могли отслеживать изменения брендов; всегда вносите их в свои записи, а если требуется что-то уточнить, звоните в аптеку. Узнайте обо

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

всех препаратах, принимаемых по мере необходимости, снова особое внимание уделяя изменениям.

Попросите со всеми подробностями рассказать о нежелательных событиях и побочных эффектах — внесите полученные сведения в свои записи, в то же время выискивая остальные изменения, связанные с лекарственными препаратами, которые могли вызвать эти жалобы (например, сыпь появилась одновременно с началом приема нового антибиотика). С женщинами детородного возраста поговорите о менструации и применяемых средствах контрацепции (при наличии отметив метод и степень приверженности) и даты последнего цикла. На каждом приеме с кормящими матерями узнавайте, продолжают ли они кормить грудью.

ОБСУЖДЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ

После обсуждения лекарств и добавок отдельно спросите о каждом аспекте образа жизни: узнайте, употребляет ли пациент алкоголь, разрешенные или нелегальные психоактивные вещества, никотин и кофеин, напомнив ему о каждом его источнике; при необходимости спросите о пищевых продуктах с содержанием каннабиса. При помощи этих вопросов вы не только проверите ход лечения, но и освежите важную часть его плана.

ОБЩИЙ МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Далее следует обновить общий медицинский анамнез пациента. Определите любые изменения текущих нарушений и узнайте, не возникли ли новые медицинские проблемы. Не появилось ли у пациента новых травм головы, включая даже легкие удары (см. главу 3 «Общий медицинский анамнез и обзор симптомов»)? Затем оцените состояние всех систем организма (табл. 12.3). Обзор следует провести быстро, охватив каждую область и функцию тела, и при этом оставить время на выяснение любых позитивных терапевтических ответов; с его помощью также можно выявить все побочные эффекты или другие нежелательные события, которые не упоминались ранее.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Затем необходимо проанализировать и обсудить результаты лабораторных и диагностических исследований (см. табл. 12.3). Например, уровни соответствующих лекарственных препаратов в сыворотке крови (скажем,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 12.3. Чек-лист обзора систем и лабораторных исследований для последующих приемов

Кровяное давление	Особенно при лечении стимуляторами и некоторыми антидепрессантами (возможен постуральный характер нарушений)
Вес	
Аллергии	Обновить данные
Новые медицинские нарушения	Травмы, инфекции, обострения или рецидив прошлых нарушений, новые диагнозы
Неврологический статус	Включая новые травмы головы (даже легкие), судороги, обмороки, головные боли, двигательные и сенсорные нарушения [тремор, слабость, непроизвольные движения, ригидность, походка, равновесие, зрение (диплопия, затуманенное зрение), обоняние]
Состояние желудочно-кишечного тракта	Нарушения глотания, тошнота, рвота, диарея, запор, боль, кровотечение
Кардиологический осмотр	Нарушения ритма, включая тахикардию, боль в груди
Состояние дыхательной системы	Одышка (проверить на аллергию), кашель, храп, апноэ во сне
Сексуальная сфера	Влечение, возбуждение, эрекция, эякуляция, оргазм, инфекция, нарушения менструального цикла
Опорно-двигательный аппарат	Минерализация, проблемы с суставами (необходимо проверить на аллергию), травмы (тщательное обследование на предмет травм головы)
Эндокринологический статус	Изменения сахара в крови, ноктурия, почечные камни, состояние щитовидной железы
Дерматологический осмотр	Сыпь, отеки, боль, зуд
Сывороточные уровни соответствующих препаратов	Может включать назначение других препаратов; необходимо при смене производителя или дозы или при возможных межлекарственных взаимодействиях
Печеночный профиль	По показаниям
Электролиты и сывороточный креатинин	По показаниям
Общий анализ крови	По показаниям
Уровень витамина D (25[OH]D)	Во время заместительной терапии, в иных случаях ежегодно
ТТГ	Первичный скрининг и далее по показаниям; во время заместительной терапии каждые 6–12 мес
Антитела к щитовидной железе	Первичный скрининг и далее по показаниям

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

показатели лития или вальпроата натрия); нутритивный статус и уровень биологических добавок, таких как витамин D (см. главу 8); проверка на токсическое воздействие (печеночный профиль на фоне приема вальпроата натрия); исходные показатели обменных функций, необходимые для контроля безопасности лечения (почечные пробы при курсе лития и габапентина, уровень натрия у принимающих окскарбазепин). Важно вспомнить об электроэнцефалограммах, электрокардиограммах и любых визуализационных исследованиях вроде компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а затем обговорить детали. Если есть потребность в каком-либо из этих тестирований — самое время его назначить.

ОЦЕНКА ПРОГРЕССА

Имея на руках все эти данные, попросите пациента оценить свой прогресс. Сравните его мнение с собственным, а после вместе порассуждайте, насколько успешным ваш план лечения выглядит прямо сейчас. Поскольку в большинстве случаев ждать улучшений приходится недели или месяцы, напомните пациенту предполагаемое время достижения результата и поинтересуйтесь, можете ли вы еще что-нибудь сделать, чтобы подбодрить больного в его ожидании. Может, ему требуется социальная поддержка или помощь от специальных учреждений — местных или государственных? Всегда держите под рукой письменную справочную информацию. Еще раз подумайте, не требуется ли пациенту поддерживающая или любая другая психотерапия.

Взгляните на выстроенную модель проблем пациента с точки зрения байесовской логики (вспомните главу 4) и оцените, насколько точно ваши прогнозы относительно плана лечения соотносятся с ожиданиями. Если исход не соответствует желаемому, сперва поищите причину в модели, а не в самом лечении. Верно ли поставлен диагноз? Снова и снова полностью прорабатывая главную жалобу на всех без исключения приемах, вы можете каждый раз заново оценивать точность своего диагноза, так что подходите к этому осознанно. Может быть, ваши данные проще встроить в другую модель (в том числе диагностическую)? В таком случае стоит рассмотреть возможность коррекции. Чаще всего так бывает, когда большая депрессия в действительности оказывается биполярным расстройством. Антидепрессант, назначаемый на спуске кривой настроения, только усугубит его, прежде чем оно сменится на противоположное; а на подъеме такой препарат скорее будет лишь сопровождать улучшение или спровоцирует чрезмерный всплеск: результат зависит от изначальных условий, как в теории хаоса, еще одной полезной концепции, о которой не стоит забывать (см. Gleick, 1987). Не впадайте в крайности: строго придерживаться модели, в которую не впи-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

сываются ваши данные, столь же вредно, как и импульсивно перебирать концепции с неверными данными (например, ставить СДВГ, в основном опираясь на ухудшение внимания, а ОКР — только при усилении обсессивных мыслей). При любой коррекции диагноза сверяйтесь с полными критериями Американской психиатрической ассоциации-5 (2013).

Если после всего этого вы все еще не сомневаетесь в достоверности своего диагноза, как насчет смоделированных ожиданий от плана лечения? Вы точно учли все возможные переменные: особенности образа жизни, описанные в 9-й главе, семейный и личный анамнез, типы и бренды лекарств, комплаентность? На факторы, препятствующие успеху, укажут обновления в анамнезе, однако вам, возможно, потребуется заново пройтись по вопросам или копнуть глубже, чтобы отыскать неочевидные важные изменения.

Бывает, что лекарство, которое, казалось бы, отлично работало, внезапно перестает действовать или теряет эффект на повторном курсе — это один из главных ребусов, который вам необходимо разгадать. *Никогда* не принимайте окончательное решение, не построив хотя бы несколько разумных гипотез. Хотя тахифилаксию на нейрональном уровне можно продемонстрировать *in vitro* (в пробирках), *in vivo* (у пациентов) такую «толерантность» в основном наблюдали в единичных ретроспективных случаях, а также натуралистических и обсервационных наблюдениях, где причину определить не удалось. Остерегайтесь медицинских слухов, которые изобилуют терминами вроде «синдром провала»[1], и примите за непреложную истину, что эффективное лечение никогда не прекращает работать без причины — всегда можно найти по крайней мере одну (см. Fornaro et al., 2019). Хороший врач, как увлеченный детектив, не успокаивается, пока не подтвердит правдоподобную гипотезу. Если сразу не понять, что помешало успеху этого лечения, в следующие разы вы рискуете потерпеть неудачу по тем же причинам. Принимает ли пациент лекарство? Может быть, это реакция на плацебо? Ухудшается или улучшается исходное состояние? Возможно, поставлен неверный диагноз? Менялись ли привычки, связанные с употреблением алкоголя или каннабиса? Вдруг пациент начал принимать препараты клетчатки, затрудняющей всасываемость, что повлияло на достижение максимальной пиковой концентрации или другие показатели? Привлекайте пациентов к поиску: так они научатся бдительно относиться к факторам, которые могут помешать их терапии (Bosman et al., 2018; Katz, 2011; Kinrys et al., 2019; Zimmerman and Thongy, 2007).

При необходимости скорректировав модель, проанализируйте, насколько сильно это скажется на лечении. Стоит ли заменить антидепрессант стабилизатором настроения? Нужно ли прекратить прием

[1] Poop-out syndrome — так называемая форма тахифилаксии, характеризующаяся внезапным прекращением эффекта ранее действовавшего препарата.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

назначенного стимулятора? Есть ли необходимость в отказе от кофеина? Убедитесь, что пациенты полностью осведомлены о любых изменениях модели, а также понимают, почему и как их будут внедрять в курс лечения. Вы выстраиваете ваш союз не на ощупь, а руководствуясь байесовской логикой, по максимуму используя любые крохи информации, которые помогут повысить шансы на успех. Пациенты, разделяющие эти принципы, с большей вероятностью будут дисциплинированно соблюдать все предписания и помогут вам вести контроль по сравнению с больными, ощущающими себя пассивными подопечными.

НАПРАВЛЕНИЯ К ДРУГИМ СПЕЦИАЛИСТАМ

Обсудите вопрос любых необходимых направлений к врачам. Есть ли у пациента новые жалобы на здоровье, выходящие за рамки психофармакологии, с которыми нужно обратиться к другому специалисту? Мешают ли они выбранному плану лечения (например, давление настолько высокое или низкое, что текущая схема становится небезопасной: антидепрессанты или антипсихотики на фоне ортостатической гипотензии или гипертензия и прием стимуляторов)? В таком случае рациональный психофармаколог выпишет направление по официальной форме, обозначив конкретные вопросы, которые нужно прояснить, и лично сделает запрос на обратную связь у своего коллеги. Записывайте все реакции и действия другого доктора, чтобы к ним в любой момент можно было вернуться.

ВТОРОЕ МНЕНИЕ

Еще лучшие психофармакологи знают, когда пора обратиться за вторым мнением о поставленном ими диагнозе и планировании лечения. Если такое желание возникает у пациента, его всегда нужно с готовностью — даже с энтузиазмом — поддержать и при заинтересованности больного порекомендовать компетентных экспертов. Рациональные врачи понимают, что два специалиста куда лучше справятся с неосознанными предубеждениями; коллега способен привнести знания или опыт, возможно, не хватающие второму врачу, благодаря чему можно даже извлечь такую информацию, которую одному специалисту не удавалось получить до этого, — точно так же, как они сами сотрудничали с направляющими специалистами первичного звена. Однако, как мы уже говорили, достоверное второе мнение можно получить только от обученного психофармакологии опытного профессионала. Любое другое мнение редко бывает полезным и даже может оказаться ошибочным, сбив пациента с толку.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Не пожалейте времени и объясните пациенту, почему следовать этому правилу принципиально важно. У пациентов может возникнуть разумное желание привлечь к лечению направляющего специалиста, например своего основного лечащего врача, и мы надеемся, что он оценит ваши навыки по достоинству. В противном случае сами предложите обратиться за вторым мнением, чтобы разъяснить важные моменты как с пациентом, так и с его врачом.

Получив заключение независимой стороны, назначьте встречу, чтобы обсудить с пациентом результаты. Перед визитом вы должны успеть не только проанализировать заключение, но и обсудить его с врачом, который и провел оценку. Вместе с пациентом прочтите отчет и доступно разберите его содержимое, отметив любые возникающие у вас обоих вопросы, которые вы позже уточните у автора документа. Спросите, что больной думает об этом заключении, а затем дайте собственную оценку; обсудите, насколько второе мнение соотносится сначала с диагностической моделью, которую вы вместе разработали, а после — с любой терапией, опробованной или планируемой. Согласуйте любые изменения в плане лечения.

Иногда может случиться так, что пациенты захотят продолжить лечение у специалиста, которого они попросили провести такую оценку. С этической точки зрения ни один врач, к которому обратились за вторым мнением, не должен принимать это предложение до тех пор, пока текущему доктору не предоставится возможность встретиться с пациентом и обсудить возникшие вопросы. Разумеется, наш рациональный психофармаколог никогда бы не переступил через этот принцип; кроме того, он обязан убедить пациента в небезопасности такого подхода. Благодаря этому правилу можно помочь пациентам, меняющим врачей как перчатки: оно дает возможность обсудить любые нерешенные вопросы вроде недостаточной приверженности к лечению, которые с каждым новым специалистом все равно мешают достичь желаемого исхода и установить терапевтический альянс со своим врачом. Перед тем как отправить пациента за вторым мнением, всегда проговаривайте, что цель этого шага — не новое терапевтическое союзничество с другим доктором, а лишь получение информации, предназначенной для совместного обсуждения с направляющим врачом.

ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА И КОНТРОЛЬ

Без тщательной, методичной повторной оценки и контроля не обойтись, даже если все идет хорошо и пациент ни на что не жалуется. Для поддержания желаемого исхода необходимо регулярно справляться о комплаентности и безопасности, чтобы понимать, не угрожает ли что-нибудь

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

текущему успеху, например предстоящая смена графика (см. главу 9 «Сон»). Большинству пациентов в стабильном бессимптомном состоянии следует проходить обследование раз в 90–180 дней — и чаще, если известно об изменениях соматического характера, самоповреждениях, сомнительной приверженности, злоупотреблении ПАВ, а также при назначении препаратов, подлежащих предметно-количественному учету. Многим пациентам, восстанавливающимся после зависимости от каких-либо веществ, больше подходят ежемесячные визиты.

Продумывая периодичность последующих приемов, важно учитывать и порядок государственного регулирования подконтрольных веществ, который может варьироваться у разных препаратов. Когда пациент с СДВГ, принимающий стимуляторы, раньше времени просит обновить рецепт или выписать новый, так как прошлый «потерялся», вы отказываете ему до тех пор, пока не подойдет нужный срок, а впредь следует выписывать новые рецепты только тем больным, которые не пропускают запланированные визиты. Пациентам, проходящим курс бензодиазепинов, следует составить рецепт таким образом, чтобы лекарств хватило в точности до следующего посещения — ни больше ни меньше; кроме того, им следует напомнить, что опасно слишком резко отказываться от препаратов, для продолжения курса необходимо регулярно являться к вам на прием и ни в коем случае нельзя менять дозу в одностороннем порядке. Если вы так и не дождались пациента с регулярным визитом, вы можете составить режим безопасного снижения дозы и выслать его по электронной почте, сделав пометку в медицинской карте и передав сведения в аптеку, разъяснив, что для пациента это единственный шанс без последствий отменить лекарство, а новых рецептов больше не будет. Предупредите пациентов, что несоблюдение предписаний — кратчайший путь в отделение неотложной помощи. Больным, принимающим антидепрессанты, стабилизаторы настроения и антипсихотики, не следует обновлять рецепты, несмотря на часто пропускаемые встречи; нужно поработать над комплаентностью. Обсудить правила выдачи повторных рецептов необходимо еще до первого назначения.

ИТОГИ

Тщательная, методичная оценка состояния пациентов и их проблем на начальном этапе, а также регулярные повторные посещения по большей части предназначены для эффективного прорабатывания одной и той же информации, при помощи которой мы, воспользовавшись методом последовательной аппроксимации, будем корректировать модель проблемы и вероятности наилучших решений. Так можно повысить шансы на благоприятный терапевтический исход и безопасное лечение. Важно подробно

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

записывать все данные, чтобы позже к ним можно было вернуться. Эта работа проводится совместными усилиями врача и пациента в рамках терапевтического альянса. Следует поощрять обращение за консультациями по основным и второстепенным вопросам.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В ходе последующих обследований необходимо сосредоточиться на изменениях, как ожидаемых, так и нежелательных.
- Подробно разъясняйте пациентам коррекцию моделей лечения.
- Если лекарства перестают действовать, нужно найти причину.
- Возможно, будет полезно обратиться к психофармакологам за вторым мнением.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Назовите неверное утверждение (отметьте все подходящие варианты):
   а) при кажущейся толерантности к антидепрессантам всегда необходимо всесторонне изучить вопрос;
   б) на последующих сеансах не обязательно повторно проводить полный обзор систем организма;
   в) безрецептурные добавки и лекарства могут существенно повлиять на эффективность лечения;
   г) дженерики обладают той же мощностью, что и оригинальные средства.
2. Следует вести подробные записи о симптомах, побочных эффектах и изменениях, чтобы... (отметьте все подходящие варианты):
   а) этими данными смогли воспользоваться врачи, которые будут заниматься лечением пациента;
   б) оставить информацию, с которой можно пойти за вторым мнением;
   в) любой врач мог проанализировать пройденные курсы лечения, которые следует учитывать;
   г) они помогли скорректировать диагностическую и лечебную модели при условии неудовлетворительного результата.
3. Назовите верные утверждения:
   а) необязательно каждый раз интересоваться суицидальными мыслями пациента, если у него все в порядке;
   б) если пациент говорит «у меня все хорошо», это значит, что у него хорошее настроение;
   в) есть смысл спросить пациента о галлюцинациях;
   г) ни одно из перечисленных.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

4. Регулярные посещения врача... (отметьте все подходящие варианты):
   а) позволяют рационально корректировать планы лечения;
   б) помогают подтвердить рабочие диагнозы;
   в) улучшают приверженность к лечению;
   г) способствуют мониторингу применения препаратов, подлежащих предметно-количественному учету.
5. Какие из перечисленных пунктов важно прояснить и зафиксировать при последующей оценке (отметьте все подходящие варианты):
   а) кровяное давление;
   б) вес;
   в) дата последней менструации;
   г) грудное вскармливание;
   д) новые травмы головы;
   е) лабораторные данные и другая диагностическая информация;
   ж) эректильная дисфункция.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

1. Пациент, которому вы диагностировали большую депрессию и назначили антидепрессанты, пришел на повторный прием. Он выглядит еще более подавленным и внезапно говорит, что размышляет о самоубийстве. Обсудите, как каждый из следующих факторов может повлиять на такой исход: ошибочный диагноз, продолжительность лечения, комплаентность, коррекция медикаментозного курса (включая смену производителей и новые препараты, выписанные другими врачами), образ жизни, новые травмы и изменения соматического характера.
2. Пациентка возмущается вашими расспросами о суицидальных мыслях и особенностях образа жизни, считая, что вы уже должны хорошо обо всем этом знать. Откажетесь ли вы от своей тактики? Как вы объясните ее пациентке?

Список литературы

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ОТВЕТЫ

Глава 1

1. **Ответ: а — мем.** В исходном контексте эволюционной биологии к *мемам* относятся культуральные убеждения или системы поведения.
2. **Ответ: б и в.** Несмотря на то что врач с пациентом вместе добросовестно работают, чтобы достичь единственной цели — здоровья пациента, — последнее слово остается именно за ним: больной сам решает, согласиться с планом лечения или отказаться от него. Если врач считает, что выбор пациента способен навредить ему, он может прекратить работу с пациентом и направить его на дополнительную консультацию, что только укрепляет терапевтический союз.
3. **Ответ: г — все варианты из перечисленных.** Мы используем этот термин в простейшем нетехническом контексте (список шагов или инструкций для решения задачи — как раз то, что нужно нам в медицине).
4. **Ответ: в — формулируют теорию, используя частичную информацию, составляют гипотезу, а затем тестируют ее.** Вариант а указывает на индуктивное мышление; б — дедуктивное, ценное только при верной гипотезе; вариант г тоже отражает платоновское дедуктивное мышление. Абдуктивное мышление чаще всего используется в медицинской практике.
5. **Ответ: г — все варианты из перечисленных.** Все это примеры неосознаваемых угроз рациональному восприятию информации.
6. **Ответ: а — генерирование множества реакций в свободном потоке идей.** Вариант б относится к конвергентному мышлению. Дивергентное мышление может стать лучшим вкладом человека в будущее.

Глава 2

1. **Ответ: а, б, в и г.** Экстраполяция последнего проведенного наблюдения на будущие этапы особенно располагает к искажениям — FDA не рекомендует обращаться к этому методу. В анализе данных в зависимости от ITT нельзя узнать характер отсутствующих данных,

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

что всегда связано с искажениями. В метаанализе к искажениям могут привести неоднородность и сбор данных в результате неграмотно проведенных анализов подгрупп.

2. **Ответ: а и в.** При небольшом NNT вероятность добиться лечебного эффекта выше, чем в обратной ситуации. Риск нежелательных явлений ниже при более высоком NNH.
3. **Ответ: б — никогда не доказывает наличие статистической значимости.** *P*-значение представляет собой шкалу, в пределах которой растет или снижается статистическая значимость, однако этот показатель никогда нельзя считать определяющим. Его лучше всего указывать не менее чем с тремя знаками после запятой.
4. **Ответ: а и г.** Чтобы продемонстрировать эффект лечения, необходимо отклонить нулевую гипотезу. Ее нельзя доказать — только опровергнуть или *не опровергнуть*. Доверительный интервал нужен для оценки точности и размера эффекта отношения шансов.
5. **Ответ: б и г.** Проспективные исследования и проспективные реестры при достаточном охвате предоставляют более обширные данные, чем ретроспективные исследования и ретроспективные реестры, которые могут быть скомпрометированы ошибкой выборки.

Глава 3

1. **Ответ: а, б, в и г.** Каждое из проявлений можно посчитать симптомом в рамках синдрома, если оно наблюдается на регулярной основе при отсутствии внешних воздействий, которые могут повлиять на сон.
2. **Ответ: б — мгновенной памяти.** В ходе этого теста также можно проверить математические способности, однако предназначен он для оценки мгновенной памяти.
3. **Ответ: г — а и в.** Ускоренное мышление может выражаться в ускоренной речи или, напротив, ее латентности, когда пациент не в состоянии собрать все свои мысли, чтобы высказать их. Ускоренное мышление можно выявить только в ходе тщательного опроса и при помощи отчета о пациенте.
4. **Ответ: а, б, в и г.** Юристы знают, что сильные удары по голове не обязательно заканчиваются повреждением мозга, а небольшие могут привести к серьезным последствиям — *правило яичной скорлупы* общего и частного деликтного права, а именно принцип ответственности за ущерб, независимо от тяжести последствий. Врачи обязаны оценить каждого пострадавшего на предмет остаточной дисфункции мозга, которую лекарства могут усугубить, например спровоцировать судороги за счет снижения порога судорожной готовности, вызванно-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

го антидепрессантами и антипсихотиками. Многие пациенты могут приуменьшать свои травмы, опасаясь клейма «повреждение мозга».

5. **Ответ: а — соответствует гипотиреозу.** В последние несколько десятилетий уровень ТТГ, превышающий 2,5 мМЕ/л, связывают с гипотиреозом. И хотя это может оказаться отклонением от нормальных диапазонов, не сопровождающимся развитием заболевания, лучше обратиться за консультацией к эндокринологу, умеющему работать с щитовидной железой. Если реакция на антидепрессанты постоянно отличается от ожидаемой, можно попробовать добавки для улучшения функции щитовидной железы (при отсутствии противопоказаний). Тиреоидит определяют путем анализа антител, особенно антитиреоидных пероксидазы и глобулина.

Глава 4

1. **Ответ: а и в.** Препараты, добавляемые в схему для коррекции отдельных симптомов, которые и так задействованы в ходе лечения основного синдрома, могут исказить эффект и переносимость терапии; у нас слишком много переменных, чтобы в выборе лекарств руководствоваться жестким подходом первой, второй и третьей линий терапии.
2. **Ответ: г — все варианты из перечисленных.** В пункте а представлен взгляд на теорию вероятности, предложенный Кейнсом. Что касается пункта б, вероятности исходов лечения помогут ранжировать варианты при его планировании. В пункте в упомянута байесовская логика, которая помогает рационально и менее произвольно интегрировать новую информацию, чем при использовании только *P*-критериев.
3. **Ответ: в — ориентироваться в основном на данные РКИ и пострегистрационного анализа.** Избегайте резко отличающихся данных, например неграмотно спроектированных исследований, отчетов о случаях из практики и медицинских слухов, помня о том, что дозировки, изначально предложенные FDA при выпуске препарата на рынок, могут снизиться после появления результатов пострегистрационных исследований (как было с рисперидоном, описанным в главе 7).
4. **Ответ: б — механизм действия можно эффективно использовать при коррекции схемы.** Несмотря на то что при первоначальном выборе лечения ни в коем случае нельзя руководствоваться исключительно механизмом действия, он может предоставить небольшое или даже значительное преимущество с учетом семейного анамнеза и при второй или третьей коррекции схемы. У существенного числа препаратов, которые в РКИ посчитали эффективными, все еще неясен или не согласован механизм действия.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

5. **Ответ: а, б и в.** Следует обсудить все доступные варианты лечения, если в пользу них есть убедительные данные, а также обговорить шансы на желаемый исход, перечисленные в порядке убывания вероятности и медицинской необходимости; кроме того, важно четко проговорить все риски и так же оценить их вероятность.

Глава 5

1. **Ответ: г — верны а и в.** Несмотря на то что структуры более низкого уровня предоставляют основу для тех, чей уровень организации выше, редукционистское мышление не позволяет составить понятную картину из-за элемента случайности и других факторов.
2. **Ответ: г — верны все варианты из перечисленных.** Такие бессознательные ошибки в рациональном мышлении препятствуют попыткам спрогнозировать клиническую реакцию на основе предполагаемых механизмов действия
3. **Ответ: б и в.** Специфических рецепторов, на которые воздействуют антидепрессанты, довольно много, хотя клинический ответ — один и тот же. Не всегда можно с точностью утверждать, что предполагаемое ненужное или нежелательное связывание, приводящее к «побочным эффектам», не входит в механизм действия.
4. **Ответ: а — изониазид был одним из первых ТЦА.** Изониазид был ИМАО первого поколения.
5. **Ответ: б и в.** Алгоритм — это список шагов, необходимых для решения задачи, которые могут быть предназначены для распознавания образов, а могут и не быть.

Глава 6

1. **Ответ: в — 30–50 ч.** Для достижения равновесного сывороточного уровня препарату необходимо пять периодов полувыведения ($t_{1/2}$) и столько же, чтобы выйти из равновесного состояния в организме, если только ничто не мешает процессу нормальной элиминации.
2. **Ответ: а — с более высоким терапевтическим индексом.** Терапевтический индекс — это отношение токсической дозы к эффективной. Следовательно, лекарство с более высоким терапевтическим индексом переносится лучше.
3. **Ответ: в.** Связывающая способность определяет дозировку. Связывающая способность не указывает на эффективность, а лишь определяет, насколько крепко молекула связывается с рецептором, и, следовательно, сколько препарата потребуется для появления кли-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нического эффекта. Это мощность лекарства, которая определяет дозировку. Сильная аффинность (низкая K_d) указывает на высокую мощность и более низкую дозу, и наоборот.

4. **Ответ: а и в.** Эффективный период полувыведения — это период полувыведения исходного вещества вместе с периодами полувыведения всех его клинически активных метаболитов. Следовательно, у препарата с активными метаболитами эффективный период полувыведения превышает $t_{1/2}$. Эффективный период полувыведения у средства без активных метаболитов равен $t_{1/2}$.
5. **Ответ: а, б, в и г.** Тем не менее не забывайте, что межлекарственные взаимодействия не ограничены только этими факторами.

Глава 7

1. **Ответ: а — подъязычные препараты.** По всасыванию они могут превосходить пероральные препараты, например азенапин. Плюсы по сравнению с другими лекарственными формами, возможно, в том, что их не надо глотать, однако по комплаентности или времени ответа они не отличаются от них.
2. **Ответ: а, б, в и г.** Несмотря на то что FDA особенно подчеркивает риск возникновения судорог при приеме бупропиона, этот побочный эффект свойственен всем антипсихотикам и антидепрессантам.
3. **Ответ: а и в.** Хотя под строгим надзором FDA находится только клозапин, такой риск несут все антипсихотики и антиконвульсанты.
4. **Ответ: г — любого из перечисленных препаратов.** Риск появления высыпаний несут все препараты, но особенно это характерно для противосудорожных средств ароматической структуры; самым известным в этом плане стал ламотриджин, способный вызвать синдром Стивенса–Джонсона.
5. **Ответ: в — нельзя менять, если не возникает проблем с комплаентностью или толерантностью.** Ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут только отсрочить когнитивные нарушения, а не излечить их. Не удалось доказать, что препараты могут предотвращать прогрессирование от легкого когнитивного нарушения до деменции, хотя при легкой и умеренной деменции улучшения выглядят наиболее убедительным. Результаты конкретного пациента ни в коем случае нельзя сравнивать с исходами тех, кто не принимал лекарственный препарат, поэтому менять средство из соображений эффективности нерационально; помимо всего прочего, это может ускорить ухудшение когнитивных функций.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Глава 8

1. **Ответ: г — все варианты из перечисленных.** Корреляция не означает причинно-следственную связь — пожалуйста, изучайте источники и составляйте свое собственное мнение.
2. **Ответ: а и г.** Посредством индукции CYP3A4 эти добавки (зверобой) снижают уровни карбамазепина, а уровни фенитоина и вальпроата натрия падают из-за индукции CYP2C19 [гинкго двулопастного листьев экстракт (Гинкго Билоба®)]. Фенобарбитал и фенитоин также относятся к мощным индукторам CYP3A4.
3. **Ответ: б — дополнить терапию устойчивой к лечению депрессии в дозировках 15 мг/сут.** Эффективными были признаны только дозировки 15 мг/сут; анализ на метилентетрагидрофолат-полиморфизмы не позволяет достоверно спрогнозировать реакцию при большой депрессии.
4. **Ответ: а, б, в и г.**
5. **Ответ: а и б.** Более низкое соотношение уровней омега-3 к омега-6 в сыворотке крови связано с большой и перинатальной депрессией. Уровень омега-3 в организме матери будет восстанавливаться последующие полгода, что при повторных беременностях занимает еще больше времени. Эффективность удалось доказать только для добавки эйкозапентаеновой кислоты исключительно при лечении официально диагностированной большой депрессии.

Глава 9

1. **Ответ: верных утверждений нет.** Сменная работа плохо сказывается на стабильности настроения и повышает риск развития деменции. Недостаток сна нельзя восполнить, и лучше всего пациенты будут себя чувствовать, если на протяжении всей недели, ежедневно, станут подниматься и ложиться в одно и то же время, плюс-минус 1 ч (и даже этот единственный час может неблагоприятно сказаться на самочувствии, например, как при переходе на летнее/зимнее время). Легче заснуть в прохладной комнате, рекомендуемая температура — 20 °С. Дневной сон, особенно после полудня, часто мешает здоровому ночному сну.
2. **Ответ: г — все варианты из перечисленных.** Занятия спортом незадолго до сна могут плохо на нем сказаться. Некоторые пациенты с тревожными расстройствами могут заметить, что без соблюдения грамотного тренировочного режима с постепенно нарастающей нагрузкой упражнения только провоцируют симптомы; это может происходить из-за накопления лактата после аэробных и анаэробных

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

нагрузок. Истощение нейротрофического фактора головного мозга может быть связано с большой депрессией — его можно скорректировать при помощи регулярных умеренных аэробных упражнений.

3. **Ответ: а и в.** ИМТ неинформативен у пациентов с расстройствами пищевого поведения. Он может завышать процент жировой массы в случаях чрезмерной мышечной массы и занижать его при мышечном истощении. У детей и подростков ИМТ следует корректировать с поправкой на пол и возраст.
4. **Ответ: а, б и в.** Алкоголь в пиве или вине оказывает точно такое же действие на мозг, что и содержащийся в крепких спиртных напитках. Каннабис, натуральный или синтетический, сегодня нельзя рассматривать в качестве возможного лечения психиатрических, онтогенетических или нейродегенеративных расстройств. Из-за липофильных свойств каннабису может потребоваться 12 мес, чтобы полностью покинуть организм; потеря веса может привести к скачкам концентрации в сыворотке крови. Период полувыведения 3,4-метилэнедиоксиметамфетамина составляет 8 ч.
5. **Ответ: а и в.** Посредством мощного подавления работы CYP1A2 флувоксамин и верапамил значительно повышают сывороточные уровни кофеина, что влечет за собой клинические последствия. Дулоксетин, имипрамин, амитриптилин, кломипрамин, клозапин и оланзапин также метаболизируются CYP1A2. «Травяной» в названии чая — часто лишь маркетинговый ход и необязательно указывает на отсутствие кофеина или хотя бы частичное очищение от него. В зеленом чае кофеина не меньше, чем в остальных, а даже больше, чем в некоторых других безалкогольных напитках. При лечении тревожного и биполярного расстройств часто необходимо отказаться от кофеина. Выяснилось, что хлорогеновая кислота, хиновая кислота, кофейная кислота, кверцетин и фенилиндан, содержащиеся в кофе, участвовали в подавлении агрегации β-амилоида, или τ-белка, связанных с развитием деменции, однако кофеин как фактор не учитывали.
6. **Ответ: а, б, в и г.** В самом начале сообщалось о случаях внезапной смерти при одновременном ношении пластыря и курении, однако последующие исследования подтвердили, что такие пластыри безопасны, если не курить во время их использования. Их также можно сочетать с варениклином или бупропионом, каждый из которых в качестве монотерапии при должном применении оказался эффективным и безопасным (хотя варениклин может вызвать бессонницу и аномальные сновидения). Помните, что бупропион относится к антидепрессантам и обычно его не следует использовать

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

при биполярном расстройстве или без совместного приема с противосудорожными препаратами, если существует риск возникновения судорог; кроме того, его следует с осторожностью применять в сочетании с другими антидепрессантами.

Глава 10

1. **Ответ: а и в.** Некоторые доказательства также говорят в пользу стимуляции блуждающего нерва.
2. **Ответ: а — ЭСТ или стимуляции блуждающего нерва.** ЭСТ остается «золотым стандартом» лечения большой депрессии, а стимуляция блуждающего нерва спустя 6 мес позволяет добиться значимого ответа и выхода в ремиссию у пациентов с устойчивой к лечению депрессией. Глубокая стимуляция мозга все еще остается неподтвержденным экспериментальным методом лечения большой депрессии; транскраниальная стимуляция постоянным током приводила к улучшениям только у больных с поддающейся лечению большой депрессией, а ответ на рТМС оказался слабым и в основном наблюдался у пациентов, чья болезнь меньше сопротивлялась медикаментозной терапии.
3. **Ответ: а, б, в и г.**
4. **Ответ: б, в и г.** ЭСТ лечат манию. Согласно отчетам рТМС, глубокая стимуляция мозга и стимуляция блуждающего нерва могут спровоцировать переключение фаз биполярного расстройства.
5. **Ответ: а и в.** Технология неинвазивной стимуляции блуждающего нерва находится в стадии разработки.

Глава 11

1. **Ответ: а и в.** Так как пациент принимает литий, демонстрирует нарушение психического статуса и тошноту, следует рассмотреть возможность отравления. Его симптомы могут указывать как на серотониновый, так и на злокачественный нейролептический синдром; он принимал как серотонинергический препарат, так и антагонист дофаминового рецептора; так что необходимо учитывать оба этих состояния. Ондансетрон относится к серотонинергическим веществам, поэтому его использовать нельзя. Скорее всего, состояние пациента объясняется серотониновым синдромом, так как самые частые его симптомы — головная боль и головокружение; кроме того, до подавления периферическим гипотонусом наблюдался клонус, тоже распространенный симптом. Злокачественный нейролептический синдром обычно сопровождается сильнейшей лихорадкой. Первый шаг при лечении любого из дифференциальных

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

диагнозов — прекратить прием препарата-виновника, поэтому на время поддерживающей интенсивной стационарной терапии следует исключить все текущие средства.

2. **Ответ: а, б и в.** Стойкая ПД может развиться даже от кратковременного использования антагонистов дофаминовых рецепторов или слабых агонистов. Будет неэтично не сообщить пациенту об этом риске. Суицидальность надо оценивать на каждой новой встрече с пациентом, чтобы лечение оставалось безопасным и можно было точно оценить его прогресс, включая длительный, стабильный успех. Как упоминалось в 6-й главе, биодоступность разных дженериков неодинакова, поэтому замена одного другим может привести к межлекарственным взаимодействиям, токсическим эффектам и потере пользы.
3. **Ответ: е — здесь нет правильного ответа.** Согласно FDA, все эти утверждения описывают суицидальность (основаны на Колумбийском алгоритме классификации для оценки суицида). Фактически *суицидальность* относится к предполагаемому риску самоубийства, а не к завершенным событиям. Если лекарство повышает *риск* суицидальности, это вовсе не означает, что из-за него растет число *самоубийств*. Возможно, потребуется донести до пациентов эту серьезную разницу.
4. **Ответ: а — ЭПС.** Его также называют псевдопаркинсоническим побочным эффектом или лекарственным паркинсонизмом; для борьбы с ним нужно по возможности минимизировать дозу текущего препарата или назначить антихолинергические средства, если пациент принял риск побочных эффектов, особенно большую вероятность развития ПД.
5. **Ответ: а, б, в и г.** Рутинное повышение дозы с целью подавить ПД — устаревшая практика, в результате которой дозы растут, а симптомы никуда не исчезают. Дискинезии при абстиненции часто разрешаются без развития ПД. В рандомизированных исследованиях валбеназин℗ и деутетрабеназин℗ облегчали симптомы ПД, но без полной ремиссии. При поражении лица, кистей и конечностей ПД заметнее всего, однако пострадать может любая мышца.

Глава 12

1. **Ответ: б и г.** Так называемый отказ эффективности в основном наблюдали в единичных описаниях случаев, а также натуралистических и обсервационных исследованиях. Необходимо усердно искать причины прекращения прошлого эффекта. На каждом приеме важ-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

но проводить полный обзор состояния всех систем организма, чтобы быть в курсе новых медицинских факторов, влияющих на лечение и безопасность пациента, а также мониторить незафиксированные нежелательные явления. Прием добавок и безрецептурных препаратов может сказаться на всасываемости и переносимости, а следовательно, комплаентности и исходе. Как сказано в 6-й главе, разные лекарственные средства обладают неодинаковой биодоступностью, что может повлиять на сывороточные уровни, фармакодинамику и в конечном счете — эффективность.

2. **Ответ: а, б, в и г.** Эта информация может стать золотой жилой, которую можно рационально использовать при любых обстоятельствах для снижения уровня неопределенности.
3. **Ответ: г — ни одно из перечисленных.** О самоповреждениях и насилии *необходимо* спрашивать на каждой без исключения встрече с пациентом, чтобы обеспечивать безопасность и контролировать прогресс. Первые вопросы пациенты часто могут принять за простую вежливость; о настроении, как и любых других симптомах, следует узнавать на каждом посещении. Иногда больные не вполне понимают, что имеется в виду под галлюцинациями; спросите, бывало ли, что пациент слышал или видел нечто такое, чего в реальности в тот момент не было, а может, ощущал запахи или прикосновения, отсутствующие в действительности.
4. **Ответ: а, б, в и г.** Отсутствие данных означает, что данных нет, — без периодических подробных обследований врачи не узнают об ошибках в диагнозе или лечении. Регулярные встречи могут укрепить терапевтический альянс, прояснить важные детали, касающиеся плана лечения, позволят следить за использованием подконтрольных веществ и периодичностью повторных рецептов, а также поддерживать подотчетность в рамках терапевтического альянса.
5. **Ответ: а, б, в, г, д, е и ж.** На каждом приеме у пациенток необходимо спрашивать о дате последней менструации и грудном вскармливании, а у пациентов — об эректильной дисфункции. Всем пациентам, проходящим курс стимуляторов, измеряйте кровяное давление и (особенно, но не только) пожилым больным, принимающим антидепрессанты и антипсихотики. У всех пациентов интересуйтесь наличием травм головы, лабораторными и другими данными в зависимости от показаний и доступности, а также весом, если нет противопоказания в виде расстройств пищевого поведения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абстиненция 136
Агонист 115
Алгоритм 15
Алкоголь 214
Анализ
  данных 31
    суммарный 41
  проспективный 35
  ретроспективный 34
Анамнез
  заболеваний психиатрических
      перенесенных 60
  медицинский общий 74
  психиатрический семейный 62
Ангедония стойкая 59
Антагонист 115
Аффект неадекватный 67
Аффинность 115

Б

Биодоступность 112
Боль головная 80
Бред отношения 71
Бритва Оккама 93

В

Валерьяна 201
Вероятность 94
  априорная 107
Вес 211
Витамин
  B12 196
  D 196
Время достижения концентрации
      максимальной 112
Выведение 113
Вялость 85

Г

Галлюцинация 70
Гиперактивность 61
Гипогликемия 83

Д

Диаграмма лесовидная 43
Диапазон аффекта 68
Дизайн исследования 31
Дискинезия поздняя 243
Дисфункция мозговая
      минимальная 61
Добавка 189
Достоверность 26

Ж

Жалоба основная 55
Женьшень 202

З

Зависимость физиологическая 126
Зверобой продырявленный 191
Значение P 38

И

Идея
  бредовая 70
  отношения 71
Иллюзия 70

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Индекс
массы тела 211
терапевтический 115
Интеллект искусственный 20
Интервал доверительный 38
Исследование
визуальное 88
лабораторное 88

К

Кава-кава 202
Киндлинг 161
Концентрация 58
Концепция сознания 106
Кофеин 217
Критика 73

Л

Лечение 92
вероятности 94
дозы оптимальные 97
контроль 253, 263
анамнез медицинский общий 258
диагностика 258
курс медикаментозный 256
мнение второе 262
образ жизни 258
оценка
повторная 263
прогресса 260
симптомы 254
нарушение
контроля импульсного 183
сна 177
немедикаментозное 229
персонализированное 98
подбор схемы 96
психоз 147
расстройство
депрессивное большое 131
когнитивное 168
тревожное 122
Либидо 59

М

Мания 59
Мем 15
Метаанализ 40
сетевой 44
Метод частотный 16
Мигрень 81
Мотивация 58
Мышление 68
абдуктивное 103
рациональное 106
ускоренное 69

Н

Наблюдение 104
Надежность 73
Наклонность суицидальная 71, 72
Направление
к специалисту другому 262
научное 18
Наркотик 215
Неадекватность 67
Никотин 221

О

Обоснованность 26
Обследование состояния психического 58, 63
подробное 63
Омега-3 199
Осмотр 76
Отношение шансов 37
Ошибка
выбора 16
выборки 41
математическая 65
памяти 65

П

Паранойя 70
Период полувыведения 113
Питание 211
Просвещение пациента 98

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Р

Разработка метода научного 16
Разум
  человеческий 20
  чистый 16
Рассуждение
  абдуктивное 19
  индуктивное 16
Риск 37

С

Самоповреждение 73
Селективность 115
Симптом 74
Синдром
  дефицита внимания и гиперактивности 60
  нейролептический злокачественный 245
  отмены 127, 136
  рикошета 126
  серотониновый 241
  экстрамирамидальный 148
Скачка мыслей 68
Слух медицинский 31
Сон 206
Сонливость 57
Стабилизация настроения 157
Степень вариативности исследования 43
Стимуляция
  глубокая мозга 235
  нерва блуждающего 236
  транскраниальная
    магнитная 232
    током постоянным 234
Суждение 73
Суицидальность 246
Сфера сексуальная жизни 83

Т

Теория 105
  вероятностей 18
Терапия электросудорожная 229
Тревожность 59

У

Угроза разуму 19
Удар по голове 78
Упражнение физическое 210
Усталость 57

Ф

Фармакогеномика 116
Фармакодинамика 115
Фармакокинетика 112
Флешбек 61
Формирование рассуждений 16

Ш

Шанс 37
Шкала краткая оценки статуса психического 82

Э

Эмерджент 106
Энергия 58

Я

Явление нежелательное 240

G

Ginkgo biloba 202

L

L-метилфолат 194
L-триптофан 193

S

S-аденозил-L-метионин 192

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ

учебной литературы для вузов и колледжей, атласов, руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

Путман Х. Пол

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Руководство для практикующих врачей

Научный редактор перевода **П.Б. Зотов**

Зам. главного редактора *О.В. Кириллова*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *В.М. Замаева*
Выпускающий редактор *О.В. Сучкова*
Корректоры *О.А. Ануфриева, Н.В. Кушнаренко*
Подготовка оригинал-макета *И.В. Гревцова*
Дизайн обложки *И.Ю. Баранова*

Подписано в печать 28.07.2023. Формат 60×90 $^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 17,5 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ № 23К1029.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия».
428019, г. Чебоксары, пр-т И. Яковлева, д. 13.

ISBN 978-5-9704-8035-9

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Х. ПОЛ ПУТМАН

РАЦИОНАЛЬНАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Научный редактор перевода профессор П.Б. Зотов

В руководстве освещены вопросы психофармакологии, нередко представляющие определенные сложности для клиницистов. В качестве основной задачи специалисту предлагается структурировать систему рационального мышления, сформировать навыки системного сбора анамнеза и обследования больного с учетом не только психопатологических нарушений, требующих курации, но и всей имеющейся или возможной соматической патологии. Книга содержит важные сведения об основных классах и отдельных представителях психотропных средств, схемах их применения, взаимодействиях, предполагаемых нежелательных явлениях, а также действиях, необходимых для их профилактики и преодоления.

Издание предназначено врачам-психиатрам, психотерапевтам, неврологам, терапевтам, фармакологам, специалистам смежных специальностей. Может быть рекомендовано в качестве дополнительной литературы для врачей-ординаторов соответствующих специальностей.

ISBN 978-5-9704-8035-9

9 785970 480359 >

www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru

https://t.me/medicina_free